



301 485

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de sulfonamidas"

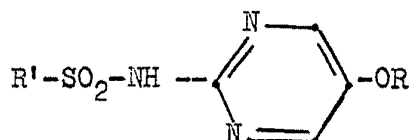
=====

*Solicitante:* FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad alemana, residente en  
Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

=====

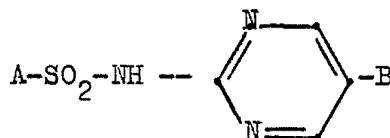
En patentes anteriores describe la obten-  
ción de sulfonamidas de la fórmula general

301485



5. donde R significa un grupo alquílico con 2 - 5 átomos de carbono y  $R'$  un núcleo fenílico que puede estar insustituido o sustituido por restos de alquilo y/o alcoxi bajo y/o átomos de halógeno.

En la patente belga 609.270 se describen sulfonamidas de la fórmula general



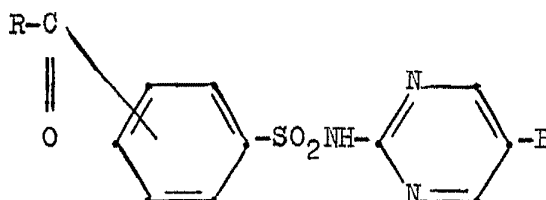
10. donde A significa un resto fenílico, que puede estar sin sutituir o sustituido por 1 - 2 grupos de alquilo o alcoxi bajos, así como un átomo de halógeno, o un resto hidrocarburo saturado o sin saturar, ramificado, sin ramificar o cíclico que puede estar interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno; B está por la agrupación  $-X-R'$  donde X significa una unión directa o un átomo de oxígeno, y  $R'$  está por un resto hidrocarburo saturado o sin saturar, de cadena recta, ramificado o cíclico, que puede estar interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno.

15.

20.



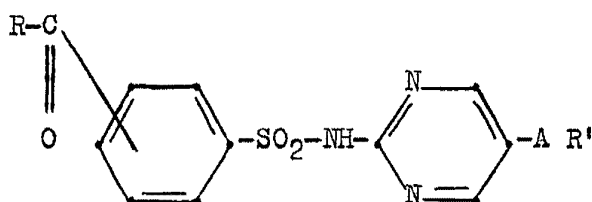
Además, en la patente alemana ..... se describe la obtención de compuestos de la fórmula general



5. donde B tiene el significado de arriba y R está por un grupo alquílico con 1 - 3 átomos de carbono.

Todos estos compuestos tienen un efecto antidiabético.

10. Se ha descubierto ahora que se obtienen sulfinamidas de efecto antidiabético comparable, pero de menor toxicidad, si en forma en sí conocida, los compuestos de la fórmula general

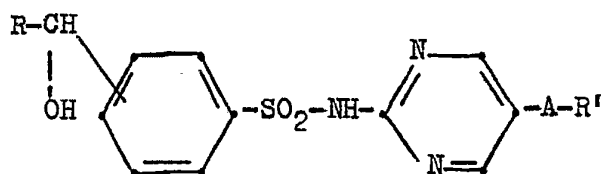


15. donde A significa una unión directa o un átomo de oxígeno, R' un resto hidrocarburo saturado o sin saturar, ramificado, sin ramificar o cíclico, que puede estar interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno, y R un resto alquílico con 1 - 3 átomos de carbono, se reaccionan con



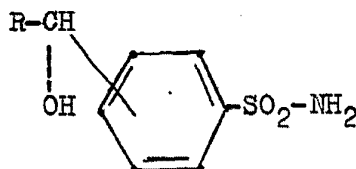
medios reductores, tal como hidrógeno catalíticamente activado, hidruro de litio-aluminio o sodio en alcohol; también la reducción según Meerwein-Ponndorf conduce al éxito; especialmente ventajosa resulta la reacción si los compuestos arriba

5. mencionados se reducen en agua y en presencia de por lo menos cantidades equivalentes de hidróxido alcalino con borohidruro sódico, ya que esta forma de ejecución permite el trabajo en fase homogénea sin alimentación de energía y no es necesario mantener medidas de precaución especiales.
10. Las sulfonamidas que se obtienen en esta reducción de la fórmula general



se obtienen de acuerdo con la presente invención, también si los compuestos de la fórmula general

- 15.

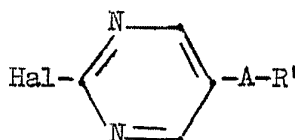


donde R tiene el significado arriba indicado, en forma de sus sales o en forma libre se reaccionan en presencia de medios ligadores de ácido con 2-halógeno-pirimidinas de la fórmula ge-

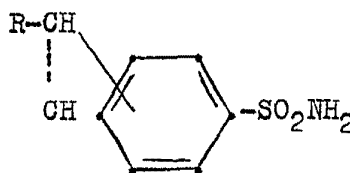
- 20.



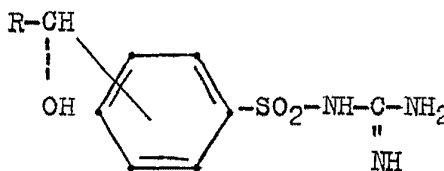
neral



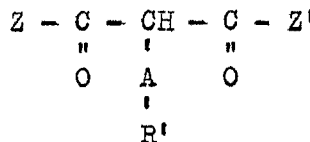
donde A y R' tienen el significado arriba indicado, o si las sales alcalinas de los compuestos de la fórmula general



5. donde R tiene el significado de arriba, se condensan con una sal de trialquiloamonio-5-R'-A-pirimidina, donde R'-A tiene el significado arriba indicado, ó si los compuestos de la fórmula general



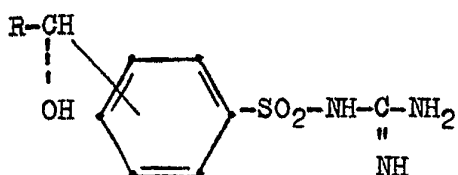
10. donde R tiene el significado de arriba, se condensan cerrando el anillo con compuestos de la fórmula general





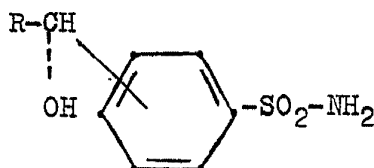
donde R'-A tiene el significado de arriba y Z y Z' significan átomos de hidrógeno y los aldehídos se pueden presentar también en forma de sus derivados funcionales, ó si los compuestos de la fórmula general

5.



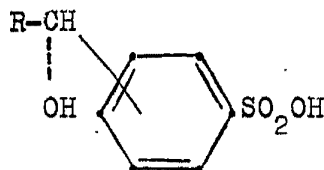
donde R tiene el significado indicado se reaccionan con los productos de reacción que se obtienen por la reacción según Vilsmeier de 1,1-dialcoxi-2-R'-A-etanos ó 1-R'-A-alcoxi-etileno, donde R'-A tiene el significado de arriba y donde los grupos dialcoxi pueden ser igual a R'-A, cuando R'-A denomina igualmente un grupo alcoxi, con formamidas N,N-bisustituídas y cloruros de ácido inorgánico, tal como por ej. pentacloruro de fósforo ó fosgeno, tales como por ejemplo las  $\beta$ -dialquilo-amino- $\alpha$ -R'-A-acroleínas ó sus acetales, ó con  $\beta$ -alcoxi- $\alpha$ -R'-A-acroleínas o sus acetales, o con  $\beta$ -cloro- $\alpha$ -R'-A-acroleínas o sus acetales, o si las sulfonamidas de la fórmula general

15.





5. donde R tiene el significado de arriba, se reaccionan con una 2-nitro-amino- ó 2-cianoamino-5-R'-A-pirimidina, donde R'-A tiene el significado de arriba, ó si los ácidos sulfónicos de la fórmula general



10. donde R tiene el significado indicado, se reaccionan según el método de Freudenberg con 2-acetilamino-5-R'-A-pirimidinas, donde R'-A tiene el significado de arriba.

10. EJEMPLO 1 -

- 8,4 g de 2-(4'-acetilbenzolsulfonamido)-5-isopropoxipirimidina se disuelven en 100 ml de agua bajo adición de 1,3 g de NaOH. Se introducen 1,9 g de NaBH<sub>4</sub> y la mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente.
15. Después de agregar ácido acético se destruye el NaBH<sub>4</sub> en exceso y simultáneamente se precipita el sulfonamida, que para su limpieza se disuelve en amoniaco diluido, la solución se filtra limpia y el sulfonamida se precipita con ácido acético glacial. Se obtienen 7 g de 2-[4'-(α-hidroxietilo)-benzol-sulfonamido]-5-isopropoxipirimidina del P.F. 166°C.

En forma análoga se obtuvieron:



2-[4'-( $\alpha$ -hidroxietilo)-benzolsulfon-  
amido\_7-5-etoxi-pirimidina, P.F. 184<sup>o</sup>C.

2-[4'-( $\alpha$ -hidroxietilo)-benzolsulfon-  
amido\_7-5-metoxi-pirimidina, P.F. 194<sup>o</sup>C.

5.

EJEMPLO 2 -

- 8,4 g de 2-(4'-acetilbenzolsulfonami-  
do)-5-isopropoxipirimidina se disuelven en 250  
ml de etanol y 5 ml de H<sub>2</sub>O y en presencia de car-  
bón Pd se hidrata a 60<sup>o</sup> con una presión de 25 atm.  
Después de recibir la cantidad calculada de hi-  
drógeno se filtra el contenido del autoclave,  
se expulsa el disolvente, el residuo se recibe  
en amoníaco diluido y se precipita con ácido  
acético glacial. Se obtienen 6 g de sulfonamida  
del P.F. 163-165<sup>o</sup>C.
- 10.
- 15.

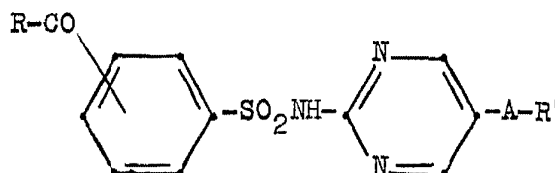
N O T A

- Descrita suficientemente la naturale-  
za del invento así como la manera de realizarlo  
en la práctica, debe hacerse constar que las dis-  
posiciones anteriormente indicadas son suscepti-  
bles 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 n<sup>o</sup> F 40.115 IVa/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 In-  
vención por 20 años en España: PROCEDIMIENTO
- 20.
- 25.
- 30.



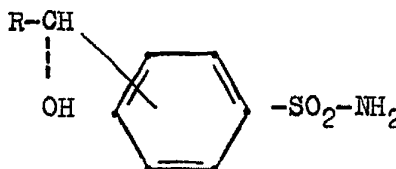
PARA LA OBTENCIÓN DE SULFONAMIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª.- Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general



10. donde A significa una unión directa o un átomo de oxígeno, R' un resto de hidrocarburo saturado o sin saturar, de cadena recta, ramificado o cíclico, que puede estar interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno, y R un resto alquílico con 1 - 3 átomos de carbono, se reaccionan con medios reductores, preferentemente con borohidruro sódico, en fase acuosa en presencia de hidróxidos alcalinos.

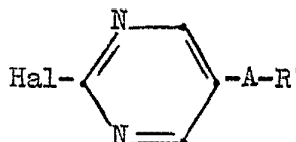
15. 2ª.- Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general



20. donde R tiene el significado arriba indicado, en forma de sus sales o en forma libre, se reaccionan en presencia de medios ligadores de ácido

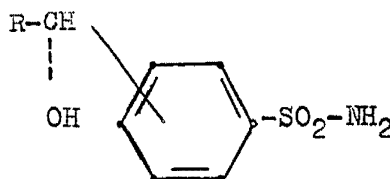


con 2-halógeno-pirimidinas de la fórmula general



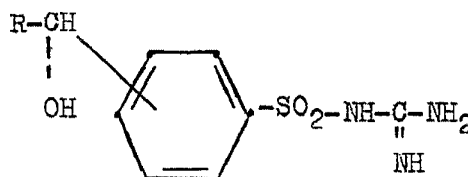
donde R'-A tiene el significado arriba indicado.

5. 3ª.- Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, caracterizado porque las sales alcalinas de los compuestos de la fórmula general



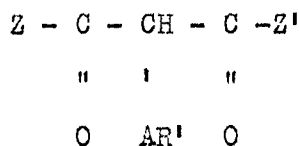
10. donde R tiene el significado arriba indicado, se condensan con una sal trialquiloamonio-5-R'-A-pirimidínica, donde R'-A tiene el significado de arriba.

15. 4ª.- Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general



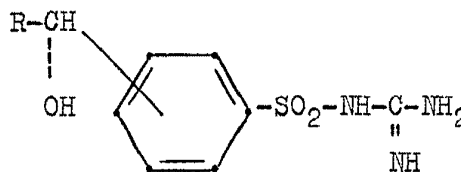


donde R tiene el significado de arriba, se condensan cerrando el anillo con compuestos de la fórmula general



5. donde R'-A tiene el significado de arriba y Z y Z' significan átomos de hidrógeno y los aldehídos se pueden presentar también en forma de sus derivados funcionales.

10. 5a.- Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general

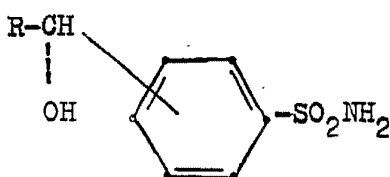


15. donde R tiene el significado arriba indicado se reaccionan con los productos de reacción que se obtienen por la reacción según Vilsmeier de 1,1-dialcoxi-2-R'-A-etanos ó 1-R'-A-alcoxi-etileno, donde R'-A tiene el significado de arriba y donde los dialcoxi pueden ser iguales a R'-A, cuando R'-A denomina igualmente a un grupo alcoxi, con formamidas N,N-bisustituidas y cloruros de ácidos inorgánicos, tal como por ej. pentacloruro de fósforo ó fosgeno, tal como por ej.  $\beta$ -dialquiloamino- $\alpha$ -R'-A-acroleinas ó sus acetales, o con
- 20.



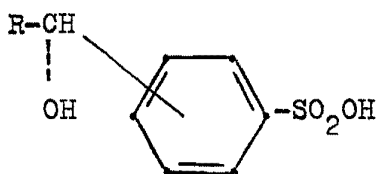
$\beta$ -alcoxi- $\alpha$ -R'-A-acroleinas o sus acetales ó con  $\beta$ -cloro- $\alpha$ -R'-A-acroleinas o sus acetales.

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



donde R tiene el significado de arriba, se reaccionan con una 2-nitro-amino- ó 2-cianoamino-5-R'-A-pirimidina, donde R'-A tiene el significado de arriba.


10. 7ª.- Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, caracterizado porque los ácidos sulfónicos de la fórmula general



15. donde R tiene el significado arriba indicado, se reaccionan según el método de Freudenberg con 2-acetilamino-5-R'-A-pirimidinas, donde R'-A tiene el significado antes indicado

8ª.- Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

301485



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

Madrid

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

