

3 0 8 3 5 8

PATENTE DE INVENCION

Case 6012/A/I.



Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la producción de sulfamidas"

Solicitante: S A N D O Z, A.G.,
entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona
con nuevas sulfamidas y con un procedimiento para
su producción.

La presente invención proporciona com-
5. puestos de la fórmula general I,

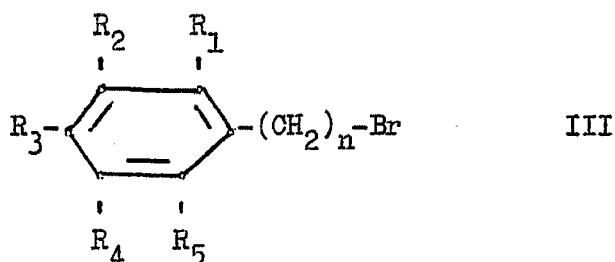
308358



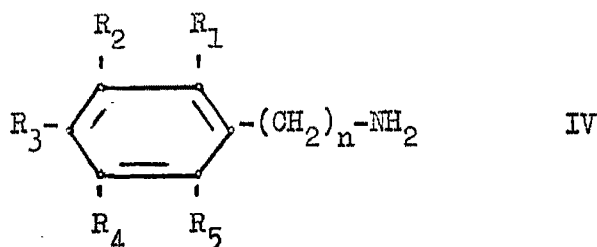
-3-

- De acuerdo con el invento pueden usarse como aminas terciarias por ejemplo las aminas trialquílicas, piridinas y quinolinas que pueden estar substituidas, las morfolinias N-alquilo inferiores y las piperazinas N,N'-di-alquilo inferiores.

- En cuanto los productos iniciales de la fórmula II son nuevos, los siguientes procedimientos para su producción también forman parte de la presente invención: Los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general III,



- en la que R_1 a R_5 y n tienen los significados arriba indicados, con tetramina hexametilénica, descomponiendo el complejo de tetramina hexametilénica formado con ácido clorhídrico acuoso y haciendo reaccionar el compuesto resultante de la fórmula general IV,





en la que R_1 a R_5 y n tienen los significados arriba indicados, con una 3-halógeno-propina, en la que halógeno puede significar cloro, bromo o yodo, en presencia de una base orgánica anhidra.

5. Los compuestos del invento ejercen un efecto de represión sobre el sistema nervioso central y además un efecto inhibitor y aliviador de convulsiones. La sulfamida N-propargil-N-bencílica ejerce un efecto de represión sobre el sistema
10. nervioso central y un efecto anticonvulsivo especialmente fuerte y ejerce una acción específica sobre los reflejos espinales, es decir que refuerza estos reflejos en dosis baja y los reprime en dosis elevada. La sulfamida N-propargil-N-3,4-
15. diclorobencílica reprime los reflejos espinales en cualquier dosis terapéuticamente aplicable. Además la sulfamida N-propargil-N-bencílica también ejerce un efecto inhibitor de las inflamaciones.

- De acuerdo con su campo de acción los
20. compuestos del invento pueden ser usados como sedantes y tranquilizadores así como para la prevención y el tratamiento de estados de convulsión y de angustia. La sulfamida N-propargil-N-bencílica también puede ser usada como agente inhibitor de las
25. inflamaciones.

- Los nuevos compuestos pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales para administrarse en forma oral o parentérica. Con el fin de
30. producir preparaciones medicinales adecuadas se tra-

308358



-5-

bajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o in-
orgánicos que sean farmacológicamente inertes. Los
siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

5. para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco y
ácido esteárico;
- para jarabes: soluciones de azúcar de
caña, azúcar invert y glu-
cosa;
10. para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glice-
rina y aceites vegetales;
- para supositorios: aceites naturales o endu-
recidos y ceras.

15. Las preparaciones pueden además contener adecuados
agentes de conservación y estabilización, humectan-
tes, facilitadores de la solución, edulcorantes y
colorantes o aromatizantes.

La dosis oral diaria mediana fluctua
entre los 50 y los 300 mg.

20. En los siguientes ejemplos no limitati-
vos todas las temperaturas están indicadas en gra-
dos centígrado. Los puntos de fusión son sin corre-
gir.

EJEMPLO 1 - Sulfamida N-propargil-N-2,4-dicloro- β -
fenetífica.

25. a) Amina N-propargil-2,4-dicloro- β -fenetífica.

30. Se añaden por gotas 15.7 g (0.13 molécula
gramo) de 3-bromo-propina a una solución de 50 g
(0.26 molécula gramo) de amina 2,4-dicloro- β -
fenetífica en 250 cc de tolueno absoluto mientras
se agita a la temperatura ambiente, y a continua-



ción se sigue agitando durante 15 horas. Se separa la sal precipitada por filtración y se concentra el filtrado en un evaporador rotatorio. Se destila el residuo en un vacío, con lo cual destila la amina N-propargil-2,4-dicloro- β -fenetífica a 120-128° y 0.25 mm de presión. $n_D^{20} = 1.5580$.

b) Sulfamida N-propargil-N-2,4-dicloro- β -fenetífica.

Se calienta en un condensador al reflujo mientras se agita una solución de 13.2 g (0.057 molécula gramo) de amina N-propargil-2,4-dicloro- β -fenetífica, 5 g (0.052 molécula gramo) de sulfamida en 100 cc de piridina absoluta hasta que ya no pueda observarse formación de gas. A continuación se separa el disolvente al vacío en un evaporador rotatorio y se recrystaliza el residuo viscoso de éter dietílico/pentano. La sulfamida N-propargil-N-2,4-dicloro- β -fenetífica resultante tiene un punto de fusión de 88-90°.

EJEMPLO 2 - Sulfamida N-propargil-N-bencílica.

Se calienta en un condensador al reflujo mientras se agita una solución de 12.9 g (0.09 molécula gramo) de amina N-bencil-propargílica, producida de amina bencílica en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 a), y 7.2 g (0.08 molécula gramo) de sulfamida en 100 cc de piridina hasta que ya no se pueda observar formación de gas. A continuación se separa el disolvente al vacío en un evaporador rotatorio. Se recrystaliza el residuo viscoso de metanol/agua. La sulfamida N-propargil-N-bencílica resultante tiene un punto de fusión de 116-118°.

3 08358



-7-

EJEMPLO 3 - Sulfamida N-propargil-N-3,4-dicloro-bencílica.

5. Se calienta al reflujo mientras se agita una solución de 10.7 g (0.05 molécula gramo) de amina N-propargil-3,4-diclorobencílica, producida de amina 3,4-dicloro-bencílica, en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 a), y 4.8 g (0.05 molécula gramo) de sulfamida en 75 cc de piridina hasta que ya no pueda observarse formación de gas. A continuación

10. se separa el disolvente en un evaporador rotatorio al vacío y se recristaliza el residuo viscoso de metanol/agua. La sulfamida N-propargil-N-3,4-diclorobencílica resultante tiene un punto de fusión de 116-118°.

15. EJEMPLO 4 - Sulfamida N-propargil-N-2,4-diclorobencílica.

a) Amina N-propargil-2,4-diclorobencílica.

20. Se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas una solución de 141.0 g (0.3 molécula gramo) de amina 2,4-diclorobencílica, 46,4 g (0.4 molécula gramo) de 3-bromo-propina y 400 cc de tolueno absoluto. Se separan las sales precipitadas por filtración y se concentra el filtrado en un evaporador rotatorio al vacío. La destilación del residuo

25. proporciona la amina N-propargil-2,4-diclorobencílica con un punto de ebullición de 120°/0.8 mm $n_D^{20} = 1.5648$.

b) Sulfamida N-propargil-N-2,4-diclorobencílica.

30. Se calienta al reflujo mientras se agita una solución de 10.8 g (0.05 molécula gramo) de amina



5. N-propargil-2,4-diclorobencílico y 9.6 g (0.1 molécula gramo) de sulfamida en 100 cc de piridina hasta que ya no pueda observarse formación de gas. Seguidamente se separa el disolvente al vacío en un evaporador rotatorio y se recristaliza el residuo viscoso de metanol/agua. La sulfamida N-propargil-N-2,4-diclorobencílico tiene un punto de fusión de 87-88.5°.

EJEMPLO 5 - Sulfamida N-propargil-N-4-clorobencílico.

10. Se calienta al reflujo mientras se agita una solución de 9 g (0.05 molécula gramo) de amina N-propargil-4-clorobencílico [punto de ebullición 98-101°/0.2 mm, producida de 71.5 g (0.5 molécula gramo) de amina 4-clorobencílico y 30.3 g (0.25 molécula gramo) de 3-bromo-propina en 400 cc de tolueno absoluto en forma análoga a la descrita en el ejemplo 4 a)] y 5.8 g (0.05 molécula gramo) de sulfamida en 75 cc de piridina, hasta que ya no pueda observarse formación de gas. Seguidamente se separa el disolvente al vacío en un evaporador rotatorio y se recristaliza el residuo de metanol/agua. La sulfamida N-propargil-N-4-clorobencílico resultante tiene un punto de fusión de 106-108°.

N O T A

25. 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
- 30.

308358



1965

-11-

en la que R_1 a R_5 y n tienen los significados antes indicados, con una 3-halógeno-propina, en la que halógeno significa cloro, bromo o yodo, en presencia de una base orgánica.

5. 4^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque se obtiene la sulfamida N-propargil-N-2,4-dicloro- β -fenetílica por reacción de amina N-propargil-2,4-dicloro- β -fenetílica con sulfamida.
10. 5^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 3^a, caracterizado porque se obtiene la sulfamida N-propargil-N-bencílica por reacción de amina N-bencil-propargílica con sulfamida.
15. 6^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 3^a, caracterizado porque se obtiene la sulfamida N-propargil-N-3,4-diclorobencílica por reacción de amina N-propargil-3,4-diclorobencílica con sulfamida.
20. 7^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 3^a, caracterizado porque se obtiene la sulfamida N-propargil-N-2,4-diclorobencílica por reacción de amina N-propargil-2,4-diclorobencílica con sulfamida.
25. 8^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 3^a, caracterizado porque se obtiene la sulfamida N-propargil-N-4-clorobencílica por reacción de amina N-propargil-4-clorobencílica con sulfamida.
30. 9^a - Procedimiento según la reivindicación 5^a, caracterizado porque se obtiene la

308358



-12-

amina N-propargil-2,4-dicloro- β -fenética por
reacción de amina 2,4-dicloro- β -fenética con
3-bromo-propina.

5. 10ª - Procedimiento para la producción
de sulfamidas, tal y como queda substancialmente
descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de doce hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,
S A N D O Z, A. G. ,

20 ABR. 1965

J. GOMEZ ACEBO Y MODE