

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 6012/B.

300359

20



Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la obtención de sulfamidas"

=====

Solicitante: SAIDOU, A.F., entidad suiza, residente en Basilea,
suiza.

=====

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula general I, donde R_1 hasta R_3 son iguales o distintos y cada uno representa hidrógeno o cloro.

5. De acuerdo con la presente invención, los



compuestos de la fórmula general I se obtienen, si un compuesto de la fórmula general II, donde R_1 hasta R_3 tienen el significado de arriba se reacciona con sulfamida.

5. El procedimiento según la presente invención consiste en que un compuesto de la fórmula general II se calienta con sulfamida en presencia de una amina terciaria, como disolvente, a temperaturas entre 50 y 250°C, ventajosamente entre 55 y 125°C por ej. temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Durante la reacción se puede agitar, pero esto sin embargo no es imprescindible.

10. Como aminas terciarias se pueden emplear según la presente invención, por ejemplo, las aminas trialquílicas, las aminas monoarilalquílicas o los heterociclos básicos nitrogenados, tales como por ej. piridina, quinolinas y *N*-alquilo bajo-pirroles.

15. Los materiales de partida de la fórmula general III son conocidos o se pueden preparar reaccionando compuestos de la fórmula general III, donde R_1 hasta R_4 tienen el significado de arriba, con compuestos de la fórmula general IV, donde R_5 hasta R_8 tienen el significado de arriba, en un disolvente orgánico inerte y en presencia de un agente ligador de ácido. Como agente ligador de ácido se puede emplear también en exceso el compuesto de la fórmula general III.

20. Los compuestos de la fórmula general Ia, donde los dos restos benzílicos son idénticos, se pueden obtener también directamente reaccionando por lo menos dos moléculas-gramo de un compuesto de la fórmula
- 25.
- 30.

308359

20



- 3 -

general III con 1 molécula-gramo de sulfamida en presencia de piridina. Los compuestos de la fórmula general III se pueden utilizar para ello bien como bases libres o bien en forma de una de sus sales.

5. Los compuestos obtenidos según la presente invención, de la fórmula general I, se caracterizan por un efecto estimulante primario sobre el sistema nervioso central, y en especial la sulfamida N,N-dibencílica. Aquellos compuestos obtenidos según la presente invención, cuyos restos fenílicos están sustituidos por lo menos por un átomo de cloro, poseen además un efecto antiespasmódico y reductor de la presión sanguínea.

10. Los compuestos obtenidos según la presente invención, de la fórmula general I, ante todo la sulfamida N,N-dibencílica, se han de emplear por lo tanto en la terapia como antidepresivos, las sulfamidas N,N-dibencílicas cloro-sustituidas como anticonvulsivos y la sulfamida N-2,4-diclorobencil-N-bencílica como medio reductor de la presión sanguínea. La dosis media diaria asciende para la sulfamida N,N-dibencílica entre 35 y 42 mg, para los demás compuestos entre 200 y 350 mg.

15. Todos los compuestos se pueden administrar en forma oral o parental, para la aplicación oral en forma de tabletas o también como material puro.

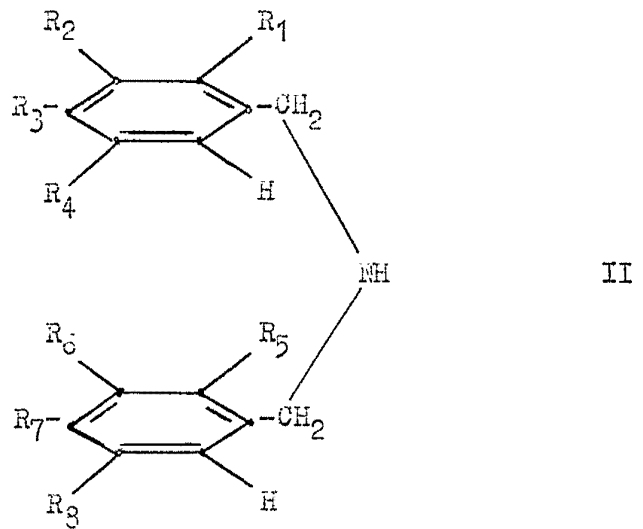
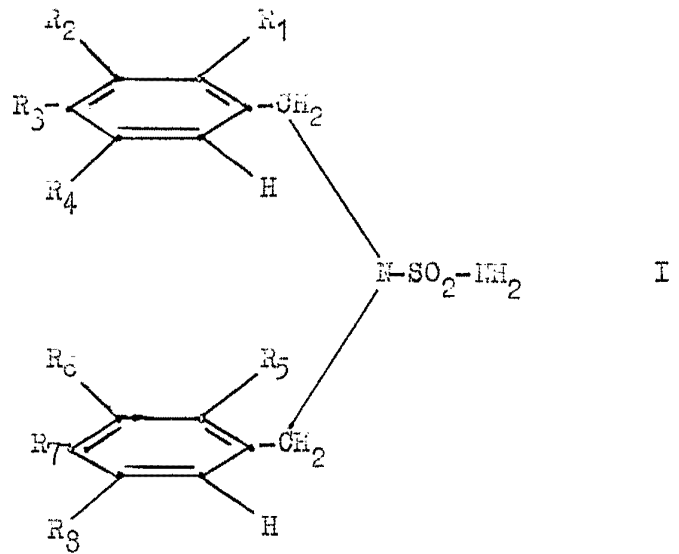
20. Una tableta tipo se compone de 1-3 partes de aglutinante (por ej. tragacanto), 3-10 % de almidón, 2-10 % de talco, 0,25-1 % de estearato de magnesio, 30. 50 partes de substancia activa y ad. 100 % de substan-

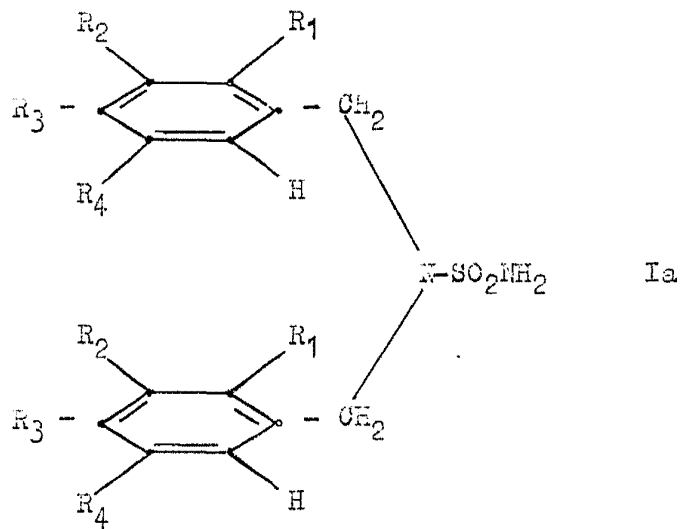
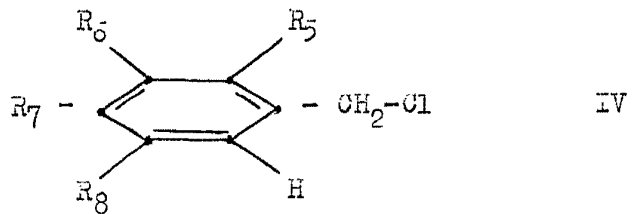
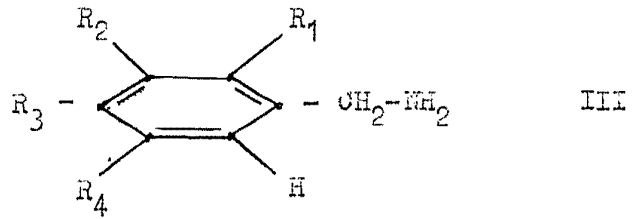


cia excipiente, por ej. lactosa.

En los ejemplos siguientes, que explican la ejecución del procedimiento, pero que de ninguna forma le limitan, se indican las temperaturas en centígrados y están sin corregir.

5.







Ejemplo 1: Sulfamida N,N-dibencílica

5. Una solución de 21,7 g (0,11 moléculas-gramo) de amina dibencílica y 9,5 g (0,1 moléculas-gramo) de sulfamida en 40 cm³ de piridina se calienta agitando, bajo reflujo, hasta que no se aprecia ningún desarrollo más de gas. El disolvente se retira en vacío en el evaporador rotativo y el residuo viscoso se recristaliza de metanol/agua. La sulfamida N,N-dibencílica, que así se obtiene, tiene un punto de fusión de 71,5 - 74

10. 20.

Ejemplo 2: Sulfamida N-bencil-N-3,4-diclorobencílica

a) Amina N-bencil-3,4-diclorobencílica

15. Una mezcla, compuesta de 107 g (0,1 moléculas-gramo) de amina bencílica, 78 g (0,4 moléculas-gramo) de α ,3,4-triclorotolueno y 400 cm³ de tolueno abs. se hierven agitando, al reflujo, durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra el hidrocloruro de la amina bencílica precipitado. El filtrado se concentra por evaporación en vacío en el evaporador rotativo y el residuo se destila. Se ob

20. tiene así la amina N-bencil-3,4-diclorobencílica del punto de ebullición 177-179^o/1,75 mm $n_D^{20} = 1,5935$.

b) Sulfamida N-bencil-N-3,4-diclorobencílica

25. Una solución de 13,2 g (0,05 moléculas-gramo) de amina N-bencil-3,4-diclorobencílica y 7,0 g (0,07 moléculas-gramo) de sulfamida en 100 cm³ de piridina se calienta a reflujo, agitando, hasta que ya no se aprecia ningún desprendimiento de gas. A continuación se retira el disolvente en vacío en el evaporador ro-

30. tativo y el residuo viscoso se recristaliza en metanol/



agua. Se obtiene así la sulfamida N-bencil-N-3,4-diclorobencílica del P.F. 95-96°C.

Ejemplo 3: Sulfamida N-bencil-N-2,4-diclorobencílica

a) Amina N-bencil-2,4-diclorobencílica

5. Una mezcla compuesta de 53,5 g (0,5 moléculas-gramo) de amina bencílica, 39 g (0,2 moléculas-gramo) de α ,2,4-triclorotolueno y 200 cm³ de tolueno, se reacciona y elabora como descrito en el ejemplo 2a). La amina N-bencil-2,4-diclorobencílica, así obtenida,
10. tiene un punto de ebullición de 178-181°C/0,4 mm, $n_D^{20} = 1,5930$.

b) Sulfamida N-bencil-N-2,4-diclorobencílica

15. Una solución de 13,2 g (0,05 moléculas-gramo) de amina N-bencil-2,4-diclorobencílica y 7,0 g (0,07 moléculas-gramo) de sulfamida en 40 cm³ de piridina se calienta agitando, al reflujo, hasta que no se observe ningún desprendimiento de gas. A continuación se retira el disolvente en vacío en el evaporador rotativo y el residuo viscoso se recristaliza en metanol/agua. La
20. sulfamida N-bencil-N-2,4-diclorobencílica, así obtenida, tiene un punto de fusión de 95,5 - 97°C.

Ejemplo 4: Sulfamida N,N-bis-(2,4-diclorobencílica)

25. Una solución de 36,6 g (0,11 moléculas-gramo) de amina bis-(2,4-diclorobencílica) y 9,6 g (0,10 moléculas-gramo) de sulfamida en 40 cm³ de piridina se calienta agitando a reflujo, hasta que no se observe ningún desprendimiento de gas. A continuación se retira el disolvente en vacío en el evaporador rotativo, el residuo viscoso se recristaliza en metanol/agua y se
30. obtiene así la sulfamida N,N-bis-(2,4-diclorobencílica)

20 ENE 1965



P.F. 123-124°C.

Ejemplo 5: Sulfamida N,N-bis-(2,4-diclorobencílica)

5. Una mezcla, compuesta de 21,3 g (0,1 moléculas-gramo) de un clorhidrato de la amina 2,4-diclorobencílica, 11,2 g (0,11 moléculas-gramo) de amina trietilica, 4,8 g (0,05 moléculas-gramo) de sulfamida y 150 cm³ de piridina se calienta durante 8 horas agitando en el enfriador a reflujo. El disolvente se retira a continuación en el evaporador rotativo y el residuo se lava
10. con 350 cm³ de agua. El material insoluble en agua se recristaliza de isopropanol y la sulfamida N,N-bis-(2,4-diclorobencílica) obtenida tiene un punto de fusión de 123-124°C.

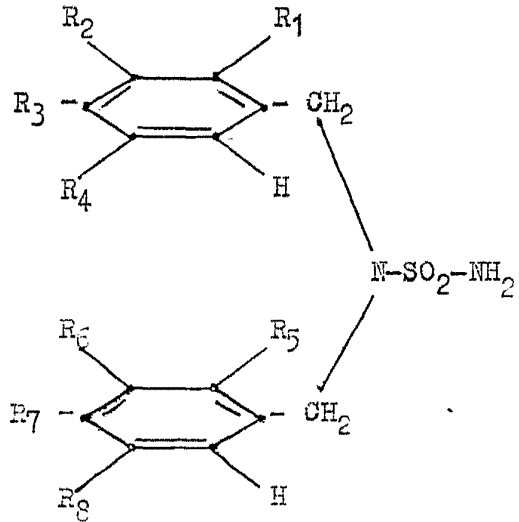
N O T A

15. 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.
20. También se hace constar que el invento se refiere a unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Norteamérica, con fechas 22 de enero de 1964 nº 339.354 y 8 de diciembre de 1964 nº 416.907; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales
25. 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 sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE SULFAMIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:
30. 1a.- "Procedimiento para la obtención de sulfami-

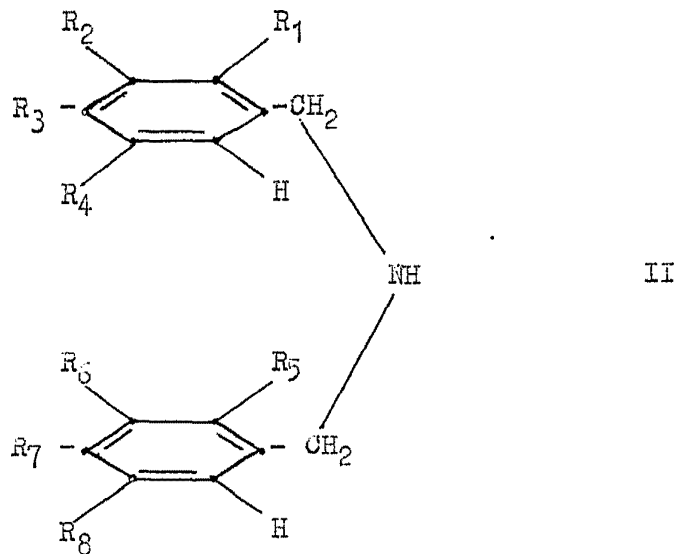
308359



das" de fórmula general I,



donde R₁ hasta R₈ son iguales o distintos y cada uno puede ser hidrógeno o cloro, caracterizado, porque un compuesto de fórmula general II,



3 0 8 3 5 9

- 10 -

20



donde R_1 hasta R_8 tienen el significado de arriba, se reacciona con sulfamida.

3ª.- "Procedimiento para la obtención de sulfamidas", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

5.

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

Madrid

20 ENE 1965

SANDOZ, S.A.

J. GOMEZ/ALBO Y MODEI
S. P.