



1968

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

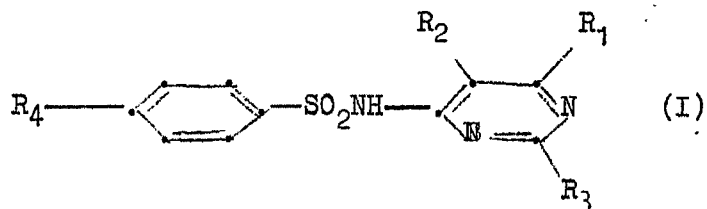
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE SULFONAMIDAS DE LA SERIE PIRIMIDINICAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas sulfonamidas y a un procedimiento para su preparaci3n. Las nuevas sulfonamidas proporcionadas por este invento son compuestos de la f3rmula general

5.



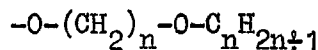


314360

5. en que R<sub>1</sub> representa hidrógeno, alcoxi inferior-alquilo inferior o hidroxialquilo inferior, R<sub>2</sub> representa alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alqueno inferior, cicloalqueno inferior, fenilo, fenilo sustituido, fenil-alquilo inferior, fenil-alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior o hidroxialquilo inferior, R<sub>3</sub>
10. representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior o hidroxialquilo inferior y R<sub>4</sub> representa hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior,
15. y las sales farmacéuticamente aceptables de dichas sulfonamidas.

La expresión "alcoxi inferior-alquilo inferior" denota preferentemente un grupo de la fórmula

20.



en que n significa un número entero por valor de 1 a 7, y preferentemente de 1 a 3.

Grupos alcoxialquilo inferior de esta índole son, por

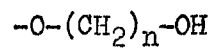
25. ejemplo, metoximetiloxi, metoxietiloxi, metoxipropiloxi, metoxi-n-butiloxi, metoxi-n-hexiloxi, etoximetiloxi, etoxieti-



314360

loxi, etoxi-n-propiloxi, etoxi-n-butiloxi y n-hexiloxietiloxi, La expresión "hidroxi-alquiloxi inferior" indica, por ejemplo, un grupo de la fórmula

5.



en que n significa un número entero por valor de 1 a 7, y especialmente de 1 a 3.

10. Grupos hidroxi-alquiloxi de esta índole son, por ejemplo, hidroxi-metiloxi, hidroxi-etiloxi, hidroxi-propiloxi, hidroxi-n-butiloxi e hidroxi-n-hexiloxi. La expresión "alquilo inferior", así como la porción alquílica de alcoxi inferior y otros grupos, denota preferentemente un hidrocarburo alifático saturado, provisto de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser de cadena recta o de cadena ramificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, n-hexilo y análogos. Un grupo alquílico que esté presente como el sustituyente R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> contiene de preferencia 1 a 3 átomos de carbono y es, por lo tanto, preferentemente un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo. La expresión "alqueno inferior" representa grupos alifáticos insaturados de 7 átomos de carbono a lo sumo, de cadena recta o ramificada, tales como alilo y análogos. La expresión "cicloalquilo inferior" denota, por ejemplo, anillos carbocíclicos saturados, de
- 15.
- 20.
- 25.



48

314360

- 3 a 7 átomos de carbono, como ciclopentilo, ciclohexilo y análogos. La expresión "cicloalqueno inferior" denota, por ejemplo, anillos carbocíclicos insaturados olefinicamente, de 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopentenilo, ciclo-
5. hexenilo y análogos. La expresión "fenil-alquilo inferior" denota grupos de alquilo inferior que llevan un grupo fenilo, como bencilo, fenetilo, etc. Las expresiones "fenilo sustituido" y "fenil-alquilo inferior sustituido" denotan, por ejemplo, grupos en los que el núcleo fenílico lleva uno
10. o más de los substituyentes que siguen: átomos de halógeno, por ejemplo átomos de bromo o de cloro; grupos hidroxilo; grupos de alquilo inferior y alcoxi inferior, especialmente los de 1 a 3 átomos de carbono; grupos de hidroxilo-alquilo inferior, especialmente los de la fórmula  $-(CH_2)_n-OH$ , donde
15.  $n$  significa un número entero por valor de 1 a 7, como por ejemplo hidroxilo-metilo, hidroxilo-etilo, hidroxilo-n-propilo, hidroxilo-n-butilo y análogos; grupos de alcoxi inferior-alquilo inferior, on especial los de la fórmula  $-(CH_2)_n-O-C_6H_5$ , donde  $n$  significa un número entero por valor de 1 a 7, por
20. ejemplo metoximetilo, metoxietilo, metoxi-n-propilo, metoxi-n-butilo, metoxi-n-hexilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxi-n-propilo, etoxi-n-butilo, n-hexiloximetilo, n-hexiloxietilo, y análogos. En el caso de que  $R_2$  sea fenilo sustituido c fenil-alquilo inferior sustituido, la posición para es el
25. punto de preferido de substitución cuando solamente existe un



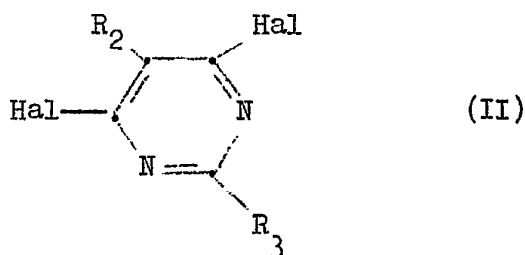
314360

substituyente en el anillo fenílico; y se prefieren las posiciones meta y para cuando existen dos substituyentes. La expresión "halógeno" denota todos los cuatro halógenos, aunque se prefieren los halógenos centrales, o sea el cloro y el

5. bromo. Los grupos alquiltio inferior preferidos son los que contienen 1 a 7 átomos de carbono, como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, etc.

Conforme al procedimiento de este invento, los compuestos de la fórmula I se preparan: o bien (a) condensando

10. una halogenpirimidina de la fórmula



15.

en que Hal representa un átomo de halógeno, en especial un átomo de bromo o de cloro, y tanto R<sub>2</sub> como R<sub>3</sub> tienen el significado expuesto antes,

20.

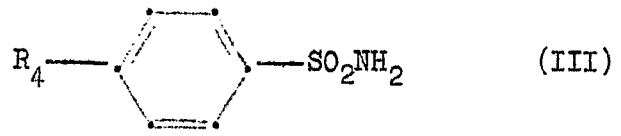
con una sal alcalina de una bencensulfonamida de la fórmula



18 JUL

314360

5.

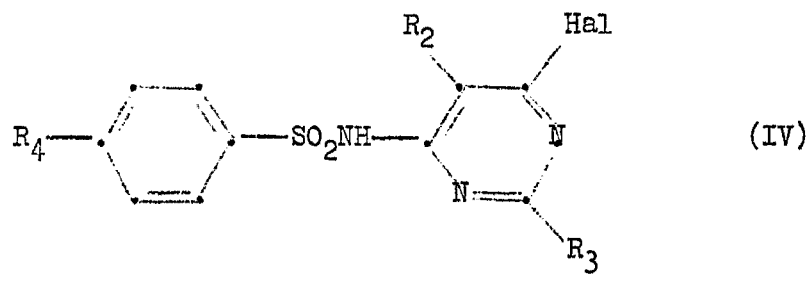


en que  $R_4$  tiene el significado expuesto  
antes,

10.

y reemplazando el átomo 6 de halógeno del producto de condensación así obtenido, de la fórmula

15.



20.

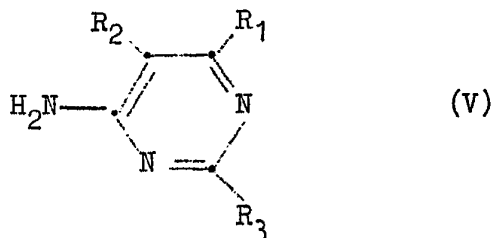
en que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y Hal tienen el significado  
expuesto antes,

por un sustituyente  $R_1$ ; o bien (b) condensando una aminopirimidina de la fórmula general



314360

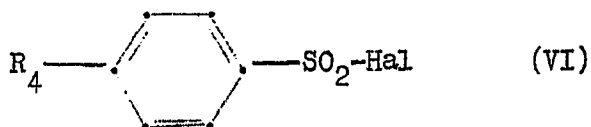
5.



en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado expuesto antes,

10. con un bencensulfohaluro de la fórmula general

15.



en que Hal y  $R_4$  tienen el significado expuesto antes,

20. y, en ambos casos, convirtiéndolo el producto de la fórmula general I en una sal farmacéuticamente aceptable, si se quiere.

La variante anterior (a) del procedimiento se lleva a cabo convenientemente condensando la dihalogenpirimidina de la fórmula II que se usa como material de partida con unos



314360

- 2 equivalentes molares de una sal de metal alcalino, por ejemplo la sal sódica o potásica del componente sulfonamídico de la fórmula III, en presencia de un disolvente o diluyente como la dimetilformamida, a temperaturas entre unos 50e y
5. unos 120°C. El átomo 6 de halógeno del producto de condensación de la fórmula IV que se obtiene se reemplaza luego por un sustituyente  $R_1$ , en una segunda etapa; así, por ejemplo, por un grupo alcoxi inferior-alquiloxi inferior, un grupo hidroxialquiloxi inferior o un átomo de hidrógeno,
10. La sustitución del átomo 6 de halógeno por alcoxi inferior-alquiloxi inferior o por hidroxialquiloxi inferior se efectúa convenientemente haciendo reaccionar el compuesto 6-halogenado de la fórmula IV con un alcoholato, en presencia del alcohol correspondiente. Alcoholatos adecuados son, por
15. ejemplo, (éter monoetilico de etilenglicol)-sodio en éter monoetilico de etilenglicol, (etilenglicol)-sodio en etilenglicol, etc. La operación de alcoholólisis puede realizarse por calentamiento de la mezcla reaccional, preferentemente
20. a temperatura de unos 70 a 120°C. También pueden utilizarse temperaturas más altas si la reacción se efectúa bajo presión. La sustitución del átomo 6-halógeno por hidrógeno puede efectuarse mediante hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores de metal noble, como el paladio.
25. Las dihalogenopirimidinas de la fórmula II, siempre



1965

314360

que no sean conocidas, pueden obtenerse según método ya de sí conocidos, por ejemplo tratando con formamida o con formamida  $R_3$ -substituída, en etanol y en presencia de etóxido sódico, una diamida de ácido malónico  $R_2$ -substituída y halogenando

5. el producto de la reacción, seguidamente, con un oxihaluro de fósforo en presencia de dimetilanilina.

La copulación de una aminopirimidina de la fórmula V con un benconsulfohaluro, de acuerdo con la variante anterior (b) del procedimiento, puede efectuarse convenientemente en

10. un disolvente tal como una base orgánica, por ejemplo piridina y análogos. La reacción de condensación puede realizarse apropiadamente a la temperatura ambiente, aunque también cabe usar temperaturas superiores o inferiores.

Las aminopirimidinas de la fórmula general V pueden

15. obtenerse haciendo reaccionar una 4,6-dihalogeno-5- $R_2$ -pirimidina de la fórmula II con amoníaco líquido y sometiendo la 4-amino-6-halogeno-pirimidina obtenida a alcoholísis, tal como ya se ha descrito.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser convertidos

20. en sales con bases inorgánicas u orgánicas, como hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, etc.; carbonatos alcalinos, bicarbonatos alcalinos, amins como la metilglucosamina, la morfolina, etc.; o aminoalcoholes como la etanolamina.
25. Se preparan sales farmacéuticamente aceptables a partir de

18 JUL



314360

las bases farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I son útiles como medicamentos. Más específicamente, son útiles como hipoglucemiantes. Resultan particularmente útiles a causa de su actividad

5. hipoglucemiante sin tener actividad antibacteriana. Los compuestos de este invento pueden administrarse, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos administrables por vía oral, que contengan los compuestos o sus sales en mezcla con un material de vehículo inerte, orgánico o inorgánico,
10. apto para aplicación enteral, como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicólas, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o bien forma
15. líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones. Pueden estar esterilizados y/o contener materiales coadyuvantes, como agentes preservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener otros materiales de valor terapéutico.
- 20.

El invento se comprenderá más plenamente con los ejemplos que siguen, los cuales ilustran el invento pero no deben entenderse en sentido limitativo del mismo. Los puntos de fusión están indicados en grados centígrados.



1965

314360

E J E M P L O 1.

- 10 g de 4-amino-5-(beta-metoxietil)-6-(beta-etoxietiloxi)-pirimidina se trataron en porciones, en 30 cc de piridina absoluta, a 2-3º y agitando, con 8,2 g de cloruro de p-toluensulfonilo y se prosiguió la agitación durante 32 horas a la temperatura ambiente. Se evaporó la solución reaccional en vacio, a 50º, se calentó el residuo a 50º durante 5 minutos, con sosa cáustica diluida, se decoloró la solución con carbón, se la filtró y se ajustó el filtrado a pH con ácido acético. El producto oleoso que se separó fue recogido con éter, se secó sobre sulfato sódico la solución etérea, se destiló el éter y se cristalizó el residuo en óxido de butilo. Se obtuvo así la 4-(p-toluen-sulfonamido)-5-(beta-metoxietil)-6-(beta-etoxietiloxi)-pirimidina, de punto de fusión 79-80º.

La 4-amino-5-(beta-metoxietil)-6-(beta-etoxietiloxi)-pirimidina utilizada como material de partida se obtuvo de la manera siguiente:

20. Se sacudió en la autoclave, a 20º, 4,6-dicloro-5-(beta-metoxietil)-pirimidina con amoníaco líquido. Se obtuvo 4-amino-5-(beta-metoxietil)-6-cloro-pirimidina, de punto de fusión 113-114º (en acetonitrilo). Se hizo reaccionar este compuesto con (éter monoetílico de etilenglicol)-sodio a 100º, y la 4-amino-5-(beta-metoxietil)-6-(beta-etoxietiloxi)-





JUN. 1965

314360

EJEMPLO 3.

Se calentaron a 95°, durante 5 horas, 11,25 g de 4,6-dicloro-5-fenil-piridinina con 23 g de (p-toluensulfona-  
5. mida)-sodio en 80 cc de dimetilformamida. Después de evaporar la solución en vacío, se disolvió el residuo en agua y se ajustó a pH 6,8. El exceso de p-toluensulfonamida que cristalizó fue separado filtrando por succión y se ajustó la solución a pH 5 con ácido acético. La 4-(p-toluensulfonamido)-  
10. -5-fenil-6-cloro-pirimidina que cristalizó fundió a 194-195°. Este compuesto se calentó a 100° con (éter monoetílico de etilenglicol)-sodio en éter monoetílico de etilenglicol. Se obtuvo así 4-(p-toluensulfonamido)-5-fenil-6-(beta-etoxietiloxi)-pirimidina, que, después de recristalizada en éter  
15. isopropílico, fundió a 134-136°.

EJEMPLO 4.

Se calentaron a 100°, durante 16 horas, 16 g de  
20. 4-amino-5-fenil-6-(beta-etoxietiloxi)-pirimidina con 50 g de p-clorobenceno-sulfocloruro en piridina absoluta. Después de evaporar la piridina en vacío, se trató el residuo a 60-70° con sosa cáustica 3-n, durante 6 horas. Se filtró la solución con carbón y se la acidificó. Se obtuvo así 4-(4'-cloro-  
25. -bencensulfonamido)-5-fenil-6-(beta-etoxietiloxi)-pirimidina,

18 JUN



314360

que, cristalizada en acetonitrilo, fundió a 138-140°. Punto de fusión de la sal sódica (que contenía 1 mol de H<sub>2</sub>O): 139-141°.

La 4-amino-5-fenil-6-(beta-etoxietiloxi)-pirimidina

5. utilizada como material de partida se obtuvo así:

Se sacudió en la autoclave, a 40°, 4,6-dicloro-5-fenil-pirimidina con amoníaco líquido. Después de evaporado el amoníaco, se digirió el residuo con agua y se separó, filtrando por succión, la 4-amino-5-fenil-6-cloro-pirimidina

10. sólida. El producto, después de cristalizado en acetonitrilo, fundió a 194-195°. A partir de este compuesto, por calentamiento con sodio en éter monoetílico de etilenglicol, se preparó la 4-amino-5-fenil-6-(beta-etoxietiloxi)-pirimidina, de punto de fusión 103-104°.

15.

EJEMPLO 5.

Por reacción de 54 g de 4,6-dicloro-5-fenil-pirimidina con 86 g de (bencensulfonamida)-sodio en 300 cc de dimetilfor-

20. namida, de manera análoga a la del Ejemplo 3, se obtuvo 4-bencensulfonamido-5-fenil-6-cloro-pirimidina, de punto de fusión 207-208°. Se calentó este compuesto a 100° con (éter monoetílico de etilenglicol)-sodio en éter monoetílico de etilenglicol. Se obtuvo así 4-bencensulfonamido-5-fenil-

25. -6-(beta-etoxietiloxi)-pirimidina, que, después de cristali-

314360



zada en etanol, presentó un punto de fusión de 134-135°. En condiciones análogas, con éter monometílico de etilenglicol)-sodio en éter monometílico de etilenglicol, se obtuvo 4-bencensulfonamido-5-fenil-6-(beta-metoxietiloxi)-pirimidina, que, después de cristalizada en etanol, fundió a 126-128°; y con (etilenglicol)-sodio en etilenglicol, se obtuvo 4-bencensulfonamido-5-fenil-6-(beta-hidroxietiloxi)-pirimidina, que, después de cristalizada en acetonitrilo, fundió a 164-166°.

10. EJEMPLO 6.

Por un procedimiento análogo al del Ejemplo 5, se preparó, a partir de 22,5 g de 4,6-dicloro-5-fenil-pirimidina y 50 g de (p-cloro-bencensulfonamida)-sodio en 160 cc de 15. dinetilformamida, el compuesto 4-(4'-cloro-bencensulfonamido)-5-fenil-6-cloro-pirimidina, que, después de cristalización en acetonitrilo, fundió a 208-209°. A partir de este compuesto se obtuvo, con éter monometílico de etilenglicol y sodio, por el procedimiento del Ejemplo anterior, 4-(4'-cloro-20. -bencensulfonamido)-5-fenil-6-(beta-metoxietiloxi)-pirimidina, que, después de cristalizada en etanol, fundió a 139-141°. Con etilenglicol y sodio, se obtuvo 4-(4'-cloro-bencensulfonamido)-5-fenil-6-(beta-hidroxietiloxi)-pirimidina, que, después de cristalizada en acetonitrilo, fundió a 189-191°. 25. Punto de fusión de la sal sódica: > 300°.

18 JUN.



314360

Este producto puede combinarse en una pastilla, por ejemplo así:

5.	sal sódica de 4-(4'-clorobencensulfonamido)- -5-fenil-6-(beta-hidroxi-etiloxi)-pirimidina	500,00 mg
	almidón de maiz	215,40 mg
	talco	13,14 mg
	estearato de magnesio	<u>1,46 mg</u>
	Poso de la pastilla	730,00 mg

10.

EJEMPLO 7.

Por un procedimiento análogo al del Ejemplo 5, se hicieron reaccionar 49,7 g de 4,6-dicloro-5-(beta-metoxietil)-

15. -pirimidina con 86 g de (bencensulfonamida)-sodio en 380 cc de dimetilformamida. La 4-bencensulfonamido-5-(beta-metoxietil)-6-cloro-pirimidina que así se obtuvo tenía un punto de fusión de 124-125°. Luego se hizo reaccionar este compuesto con éter nonometílico de etilenglicol y sodio, para obtener

20. 4-bencensulfonamido-5-(beta-metoxietil)-6-(beta-metoxietiloxi)-pirimidina, que, después de cristalizada en acetonitrilo/éter, fundió a 79-82°. Con éter nonometílico de etilenglicol y sodio se obtuvo 4-bencensulfonamido-5-(beta-metoxietil)-6-(beta-etoxietiloxi)-pirimidina, que, después de cristalizada

25. en etanol, presentó un punto de fusión de 92-93°.



EJEMPLO 8.

314360

Por el procedimiento del Ejemplo 6 se hicieron reaccionar 20,7 g de 4,6-dicloro-5-(beta-metoxietil)-pirimidina con 50 g de (p-clorobencensulfonamida)-sodio en 160 cc de dinetilformanida, para obtener 4-(4'-cloro-bencensulfonamido)-5-(beta-metoxietil)-6-cloropirimidina, que, después de cristalizada en éter isopropílico, fundió a 103-104°. Se hizo reaccionar este compuesto con etilenglicol y sodio y se obtuvo 4-(4'-cloro-bencensulfonamido)-5-(beta-metoxietil)-6-(beta-hidroxietiloxi)-pirimidina. A base del aceite no cristalizado, se prepararon la sal cálcica, que, después de cristalizada en acetonitrilo, presentó un punto de fusión de 303-305°, y la sal dicitclohexilamínica, que, después de cristalizada en acetonitrilo, presentó un punto de fusión de 132°.

EJEMPLO 9.

De manera análoga a la del Ejemplo 3, se calentaron 18 g de 4,6-dicloro-5-(beta-metoxietiloxi)-pirimidina y 24 g de (bencensulfonamida)-sodio en 180 cc de metilformanida. La 4-bencensulfonamido-5-(beta-metoxietiloxi)-6-cloro-pirimidina que se obtuvo fundió a 89-90° al ser cristalizada en etanol. A partir de este compuesto, por calentamiento con etilenglicol y sodio, se obtuvo 4-bencensulfonamido-5-

18 JUL



314360

-(beta-metoxietiloxi)-6-(beta-hidroxi-etiloxi)-pirimidina, que, después de cristalizada en etanol, fundió a 129°.

Se obtuvo 4-bencensulfonamido-5-(beta-metoxietiloxi)-pirimidina hidrogenando 6,8 g de 4-bencensulfonamido-5-

5. -(beta-metoxietiloxi)-6-cloro-pirimidina en una solución de 2 g de hidróxido sódico en 200 cc de metanol con 5 g de Pa-C (5% de paladio) como catalizador. El producto, después de cristalizado en acetonitrilo, fundió a 194-195°.

10. EJEMPLO 10.

Por un procedimiento análogo al del Ejemplo 5, se hicieron reaccionar 18 g de 4,6-dicloro-5-(beta-metoxietiloxi)-pirimidina con 29,4 g de (p-clorobencensulfonamida)-sodio en

15. 180 cc de dimetilformamida, para obtener 4-(4'-cloro-bencensulfonamido)-5-(beta-metoxietiloxi)-6-cloro-pirimidina, que, después de cristalizada en etanol, fundió a 147-149°. Se trató este compuesto con etilenglicol y sodio y se obtuvo 4-(4'-cloro-bencensulfonamido)-5-(beta-metoxietiloxi)-6-
20. -(beta-hidroxi-etiloxi)-pirimidina, que presentó un punto de fusión 123° después de cristalización en etanol.

La 4,6-dicloro-5-(beta-metoxietiloxi)-pirimidina utilizada como material de partida se preparó de la manera siguiente:

25. Se agitaron durante 16 horas, a la temperatura ambien-



314360

- te, 99 g de éster dimetílico de ácido beta-metoxietiloxi-malónico, de punto de ebullición 187-190°/18 mm, en 600 cc de amoníaco concentrado. Después de evaporación en vacío, se obtuvo la diamida, que, cristalizada en etanol, fundió a
5. 154-155°. 43,8 g de la diamida de ácido beta-metoxi-etiloxi-malónico obtenida de este modo se hirvieron en reflujo, durante 3 horas, con 15,7 g de sodio disueltos en 400 cc de etanol absoluto y 15,7 g de formamida. Después de destilar 200 cc de etanol, se filtró en caliente, por succión, la sal
10. disódica de la 4,6-dihidroxi-5-(beta-metoxi-etiloxi)-pirimidina resultante, se la secó y se la calentó durante 3 horas a 130° de temperatura del baño con 230 cc de oxiclорuro fosforoso y 22 cc de dimetilanilina. Se evaporó en vacío la mayor parte del oxiclорuro fosforoso, se trató el residuo con agua
15. helada y la 4,6-dicloro-5-(beta-metoxi-etiloxi)-pirimidina que así se obtuvo se extrajo con cloruro de metileno. El compuesto destiló a 98-100°/0,1 mm.

E J E M P L O 11.

20.

- 12,8 g de 4,6-dicloro-5-fenil-2-metoxi-pirimidina se calentaron como en el Ejemplo 6 con 25 g de (p-cloro-bencensulfonamida)-sodio en 80 cc de dimetilformamida. La 4-(4'-cloro-bencensulfonamido)-5-fenil-2-metoxi-6-cloro-pirimidina así obtenida fundió a 190-191° después de cristalizada
- 25.



314360

en acetonitrilo.

- Calentando con éter monoetílico de etilenglicol y sodio, se obtuvo 4-(4'-cloro-bencensulfonamido)-5-fenil-2,6-bis-(beta-metoxietiloxi)-pirimidina, que, después de cristalizada en acetonitrilo, fundió a 137°. De manera análoga, con éter monoetílico de etilenglicol y sodio se obtuvo 4-(4'-clorobencensulfonamido)-5-fenil-2,6-bis-(beta-etoxietiloxi)-pirimidina, que, después de cristalizada en acetonitrilo, fundió a 133-135°.

10.

E J E M P L O 12.

- Por un procedimiento análogo al del Ejemplo 5 se hicieron reaccionar 22,5 g de 4,6-dicloro-5-fenil-pirimidina con 48 g de (p-metiltio-bencensulfonamida)-sodio en 160 cc de dimetilformamida, para obtener 4-(4'-metiltio-bencensulfonamido)-5-fenil-6-cloro-pirimidina, que, después de cristalizada en acetonitrilo, fundió a 229-231°.

- Este compuesto, tratado con etilenglicol y sodio, dio 4-(4'-metiltio-bencensulfonamido)-5-fenil-6-(beta-hidroxi-etiloxi)-pirimidina, de punto de fusión 174-176° (en acetonitrilo) y, después de tratamiento con éter monoetílico de etilenglicol y sodio, dio 4-(4'-metiltio-bencensulfonamido)-5-fenil-6-(beta-metoxi-etiloxi)-pirimidina, de punto de fusión 145-147° (en acetonitrilo).



314360

E J E M P L O 13.

Por un procedimiento análogo al del Ejemplo 8, se preparó a partir de 12,5 g de 4,6-dicloro-5-(beta-metoxietil)-5-piridinina y 31,5 g de (p-metiltio-bencensulfonamida)-sodio en 145 cc de dimetilformamida, el compuesto 4-(4'-metiltio-bencensulfonamido)-5-(beta-metoxietil)-6-cloro-piridinina, de punto de fusión 145-146° (en acetonitrilo).

Este compuesto, tratado con etilenglicol y sodio, dio 4-(4'-metiltio-bencensulfonamido)-5-(beta-metoxietil)-6-(beta-hidroxietiloxi)-piridinina, de punto de fusión 105-106° (en acetonitrilo).

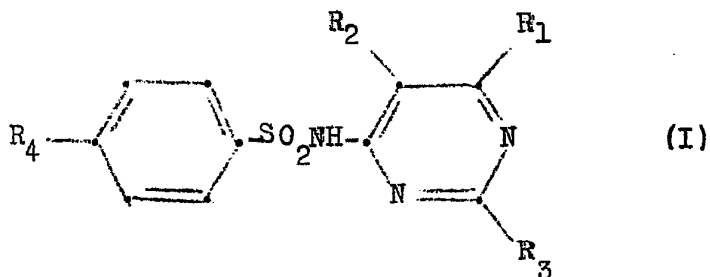
= . =



REIVINDICACIONES **314360**

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 8084/64 del 19.6.64 y 16252/64 del 16.12.64.

5. 1. Un procedimiento para la elaboración de sulfonamidas de la serie pirimidínica, de la fórmula general



15. en que R<sub>1</sub> representa hidrógeno, alcoxi inferior-alquiloxi inferior o hidroxialquiloxi inferior; R<sub>2</sub> representa alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alqueno inferior, cicloalqueno inferior, fenilo, fenilo sustituido, fenilalquilo inferior, fenilalquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo

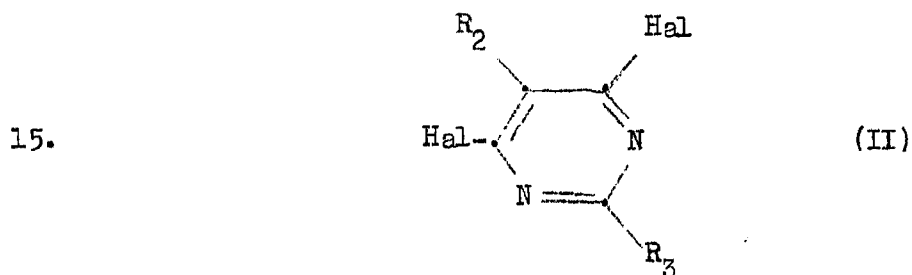


# 314360

- inferior, hidroxí-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior o hidroxí-alquilo inferior;  $R_3$  representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior o hidroxí-alquilo inferior; y  $R_4$  representa hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior,

y de las sales farmacéuticamente aceptables de dichas sulfonamidas, procedimiento que se caracteriza por:

10. o bien (a) condensar una halogenpirimidina de la fórmula general



20. en que Hal representa un átomo de halógeno, mientras que  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado expuesto antes,

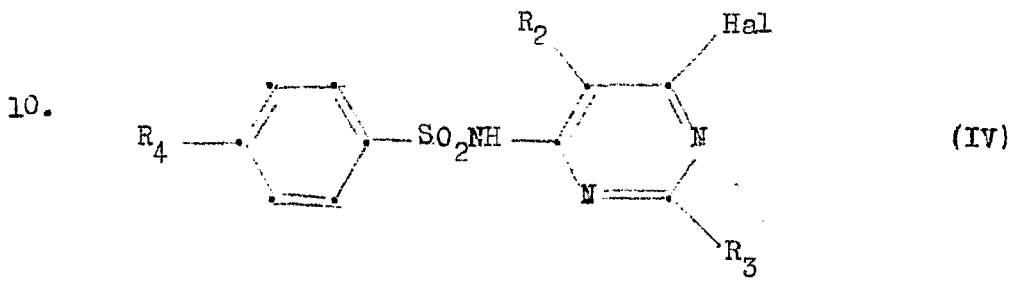
con una sal alcalina de una bencensulfonamida de la fórmula general



314360



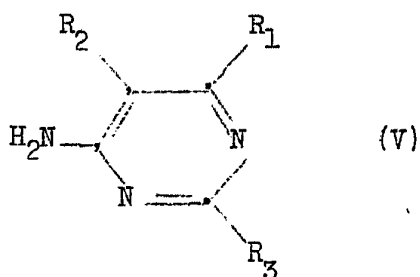
5. en que  $R_4$  tienen el significado expuesto antes,  
y substituir el átomo 6 de halógeno del producto de condensación así obtenido, de la fórmula general



15. en que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y Hal tienen el significado expuesto antes,  
por un substituyente  $R_1$ ;  
o bien (b) condensar una aminopirimidina de la fórmula general



314360



en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado expuesto antes, con un bencensulfohaluro de la fórmula general



en que Hal y  $R_4$  tienen el significado expuesto antes,

15. y, en ambos casos, convertir el producto de la fórmula general I, si se quiere, en una sal aceptable farmacéuticamente.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que se caracteriza en que  $R_1$  representa beta-hidroxietiloxi, beta-metoxietiloxi o beta-etoxietiloxi;  $R_2$  representa fenilo, beta-metoxietilo o beta-metoxietiloxi;  $R_3$  representa hidrógeno, beta-metoxietiloxi o beta-etoxietiloxi; y  $R_4$  representa hidrógeno, metilo, metiltio o cloro.

3. Un procedimiento como se define en la reivindicación

314360

18



ción 1, que se caracteriza en que  $R_1$  representa bota-hidroxi-  
-etiloxi;  $R_2$  representa fenilo;  $R_3$  representa hidrógeno; y  
 $R_4$  representa cloro.

4, Un procedimiento para la elaboración de sulfonamidas  
5. de la serie pirimidínica.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
descriptiva que consta de 26 hojas foliadas y escritas a  
máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 de Junio 1965

p.a.

JAIME ISERN

~~p.p.~~