

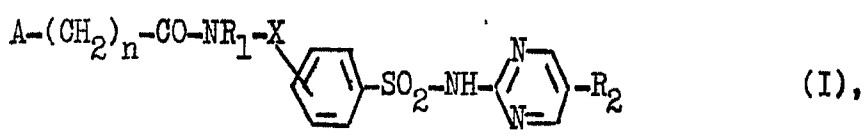


35-100

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na-
 cionalidad alemana, domiciliada en
 MANNHEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PROCE-
 DIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVAS SULFA-
 MIDAS DE EFECTO ANTIDIABETICO".

-----ooo000ooo-----

Por la memoria de patente alemana 1.147.948, británi-
 cas 913.716 y 939.608 y belgas 609.270, 622.085 y 622.086, se
 conocen las 2-benzolsulfonamido-pirimidinas sustituidas de ac-
 ción reductora del azúcar en sangre. Se ha descubierto ahora
 5 que las benzolsulfonilamido-pirimidinas de la fórmula general I.



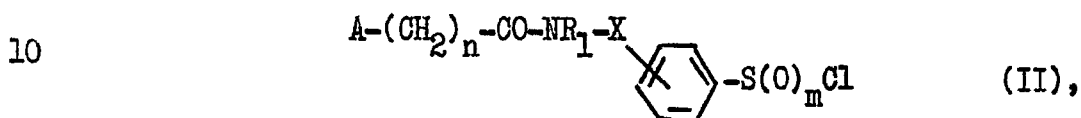
en la que X significa un resto recto o ramificado de hidrocar-
 buro con 1 a 4 átomos C, A un resto tiofeno o furano eventual-



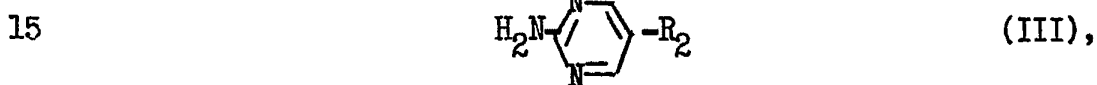
mente sustituido, n los números 0 a 2, R₁ hidrógeno, un resto alquilo inferior o un resto fenilalquilo inferior eventualmente sustituido y R₂ un resto eventualmente sustituido de alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, alquilmercapto, alcoxi-
5 alquilo o alcoxialcoxi , se distinguen por un efecto antidia-
bético particularmente intenso y duradero.

Los nuevos compuestos pueden prepararse de forma en sí conocida. Para ello pueden emplearse los siguientes métodos:

a) Reacción de sustancias de la fórmula general II

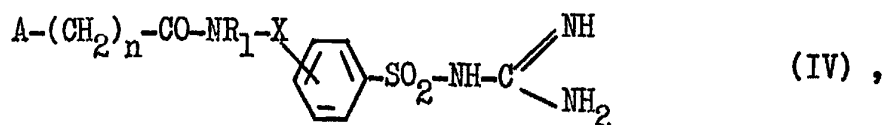


en la que A, X, R₁ y n tienen el significado anterior y m es el número 0 a 2, con 2-amino-pirimidinas de la fórmula general III

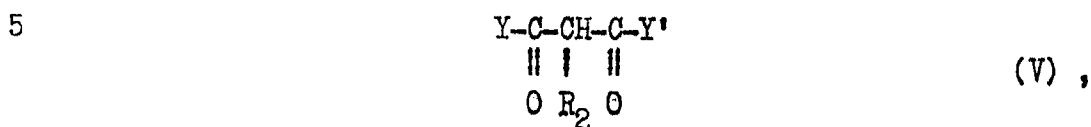


en la que R₂ tiene el significado señalado más arriba, después de lo cual se oxidan en caso dado al estado de sulfamida,

b) Reacción de benzolsulfonil-guanidinas de la fórmula general IV



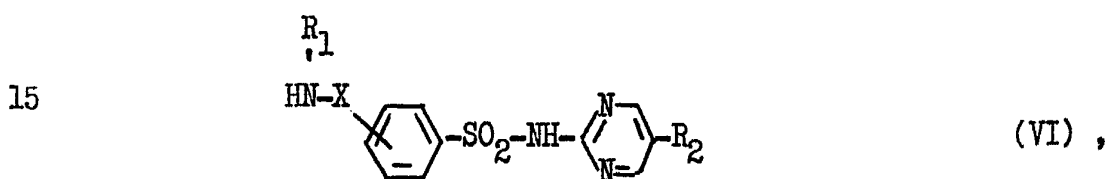
en la que A, X, R₁ y n tienen el significado señalado más arriba, con sustancias de la fórmula general V



en la que R₂ tiene el significado anterior e Y e Y' representan hidrógeno o grupos alcoxi, o sus derivados funcionales, después de lo cual las pirimidinas hidroxiladas seguidamente, en caso dado, en posición 4 y/o 6 se convierten, por traspaso al compuesto halógeno y deshalogenación reductiva, en pirimidinas no sustituidas en posición 4 y 6,

10

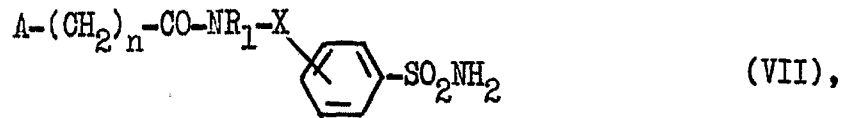
c) Acilación de sustancias de la fórmula general VI



en la que X, R₁ y R₂ tienen el significado indicado más arriba, con el derivado reactivo de un ácido de la fórmula A-(CH₂)_n-CO-OH, en la que A y n tienen el significado señalado más arriba,

20

d) Reacción de sulfamidas de la fórmula general VII

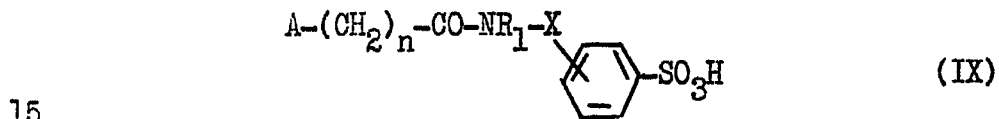


5 en la que A, X, R₁ y n tienen el significado indicado más arriba, con un derivado de pirimidina de la fórmula general VIII



10 en la que R₂ tiene el significado señalado anteriormente y Z significa un grupo éster reactivo o un grupo trialkilamino de bajo peso molecular.

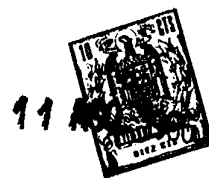
e) reacción de un ácido sulfónico de la fórmula general IX



15

con 2-acetilaminopirimidinas.

20 La reacción de los compuestos II y III se hace convenientemente en un disolvente inerte en presencia de una base, de preferencia piridina o trimetilamina. Pero se puede trabajar también con un exceso doble de aminopirimidina para recoger el cloruro de hidrógeno que se forma durante la reacción. La



siguiente oxidación de las sulfenamidas o sulfinamidas se hace como de costumbre, por ejemplo por tratamiento con agua oxigenada, permanganato potásico o ácido nítrico.

Las benzolsulfonilguanidinas IV empleadas como com-
5 puestos de partida pueden obtenerse, por ejemplo, fundiendo benzol-
sulfonamidas juntamente con carbonato de guanidina. La condensa-
ción sugerida por el invento con los compuestos β -dicarbonilo V
puede efectuarse, por ejemplo, mediante alcalialcoholato en al-
cohol. Los compuestos β -dicarbonilo pueden utilizarse ahí tanto
10 en forma libre como en forma de derivados funcionales, por ejem-
plo acetales; pero también se pueden preparar por el "método de un
pote" según Vilsmeier a partir de acetales de aldehído, cloruro
de ácido y dialquilformamida. Si en lugar de los dialdehídos se
emplean ésteres malónicos análogamente sustituidos o aldehídos
15 malónicos o sus derivados funcionales, los grupos hidroxí que se
encuentran en posición 4 y/o 6 del anillo de pirimidina, hay que
sustituirlos seguidamente, con ayuda de un cloruro de ácido inor-
gánico, por cloro, el cual puede eliminarse entonces, por ejemplo
con polvo de cinc, fácilmente por vía reductiva.

20 La acilación de los compuestos VI se hace como de cos-
tumbre, o sea, por ejemplo, por reacción con los correspondien-
tes halogenuros o anhídridos de ácido, de preferencia en presen-
cia de un aceptor de ácido, o por tratamiento con ésteres de á-
cido reactivos.

25 Como compuestos de partida de la fórmula VIII interesan

11 AGO.



principalmente 2-halogen-pirimidinas; éstas pueden obtenerse, por ejemplo por reacción de 2-hidroxi-pirimidinas con oxicluro de fósforo en exceso. La condensación sugerida por el invento con las benzolsulfamidas VII se efectúa de preferencia en presencia de una base, como carbonato potásico. En lugar de las 2-halogenpirimidinas se puede hacer reaccionar también la correspondiente trialquilamino-pirimidina con la sulfamida con eliminación simultánea de trialquilamina, al estado de benzolsulfonamido-pirimidinas.

10 La reacción de los ácidos sulfónicos IX con las 2-acetilamino-pirimidinas se realiza por el método Freudenberg, por calentamiento en metanol absoluto, en donde el resto acetilo separado es destilado en forma de éster metílico.

15 El procedimiento sugerido por el invento se explica con más detalle a base de los ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1

2-[4-(β-3-metoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-benzolsulfonamido]-5-isobutil-pirimidina.

20 2 g de 2-[4-(β-aminoetil)-benzol-sulfonamido]-5-isobutil-pirimidina se disuelven en 6 ml de piridina y se mezclan con 1,1 g de cloruro de ácido 3-metoxitiofencarboxílico. Después de reposar 12 horas se calienta 1/2 hora al baño maria, seguidamente se enfría, se vierte sobre hielo y se acidula con ácido clorhídrico. La sustancia precipitada se aspira, se disuelve en solución de



sosa, se filtra por carbón, se separa con ácido clorhídrico y por último se recristaliza a partir de alcohol. El punto de fusión es de 180-181°:

De forma análoga se obtienen:

- 5 2-[4-(β-tiofeno-2-carbonamido-etil)-benzol-sulfonamido]-5-isobutil-pirimidina del punto de fusión de 208-210°;
- 2-[4-(β-3-etoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-benzolsulfonamido]-5-isobutil-pirimidina del punto de fusión de 170°;
- 2-[4-(β-3-metiltiofeno-2-carbonamido-etil)-benzolsulfonamido]-5-isobutil-pirimidina del punto de fusión de 150°;
- 10 2-[4-(β-3,4-tetrametilentiofeno-2-carbonamido-etil)-benzolsulfonamido]-5-isobutil-pirimidina del punto de fusión de 193-194°;
- 2-[4-(β-furfuroil-aminoetil)-benzolsulfonamido]-5-isobutilpirimidina del punto de fusión de 201-202°.
- 15 2-[4-(β-3-etoxi-tiofeno-2-carbonamido-etil)-benzolsulfonamido]-5-propil-pirimidina del punto de fusión de 158-159°.

EJEMPLO 2

2-[4-(β-3'-etoxi-tiofeno-2-carbonil-N-metil-aminoetil)-benzolsulfonamido]-5-isobutil-pirimidina

- 20 2,5 g de 2-[4-(β-N-metilaminoetil)-benzolsulfonamido]-5-isobutil-pirimidina se disuelven en una mezcla de 3,5 cc. de lejía de sosa 2n, 5 cc. de agua y 3,7 cc. de solución de sosa 2n. Se añade ahí, removiendo al mismo tiempo, una solución de 1,5 g

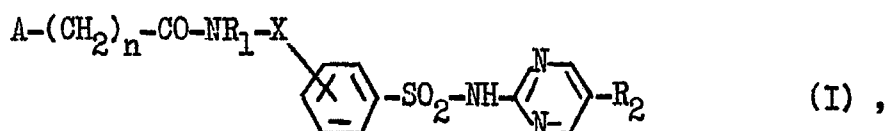


de cloruro de ácido 3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico en 5 cc. de
 cloruro de metileno y se remueve 2 horas a temperatura ambien-
 te. Luego se separa el cloruro de metileno y se acidula la fase
 acuosa. Se precipita 2-[4-(β-3'-etoxitiofeno-2-carbonil-N-metil-
 5 aminoetil)-benzolsulfonamido]-5-isobutil-pirimidina, la cual
 después de la recristalización a partir de propanol, funde a
 142°C.

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

10 1.- Procedimiento de preparación de nuevas sulfamidas
 de efecto antidiabético de la fórmula general I



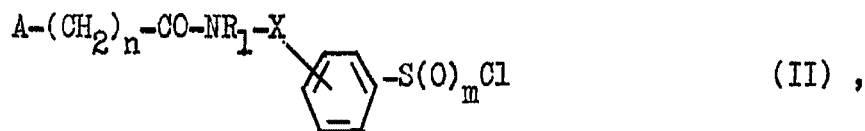
15 en la que X significa un resto recto o ramificado de hidrocar-
 buro de 1 a 4 átomos C, A un resto tiofeno o furano eventual-
 mente sustituido, n los números 0 a 2, R₁ hidrógeno, un resto
 alquilo inferior o resto fenilalquilo eventualmente sustitui-
 do y R₂ un resto eventualmente sustituido de alquilo, cicloal-
 quilo, arilo, aralquilo, alcoxi, alquilmercapto, alcoxialquilo
 20 o alcoxialcoxi,

caracterizado porque, o bien

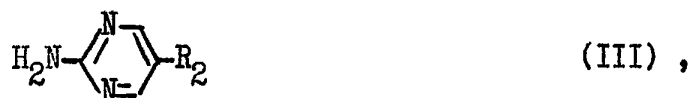
11 AGO



a) a sustancias de la fórmula general II

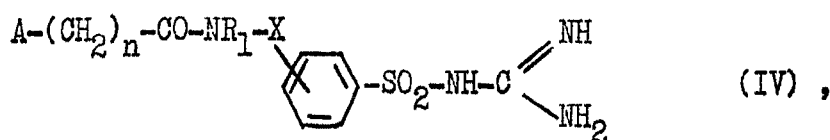


en la que A, X, R₁ y n tienen el significado anterior y m es el número 0 a 2, se las hace reaccionar con 2-amino-
 5 pirimidinas de la fórmula general III



en la que R₂ tiene el significado indicado más arriba,
 y en caso dado se oxidan posteriormente al estado de sulfamida, 6

10 b) a benzolsulfonil-guanidinas de la fórmula general IV



en la que A, X, R₁ y n tienen el significado que se indica más arriba,

15 se las hace reaccionar con sustancias de la fórmula general V



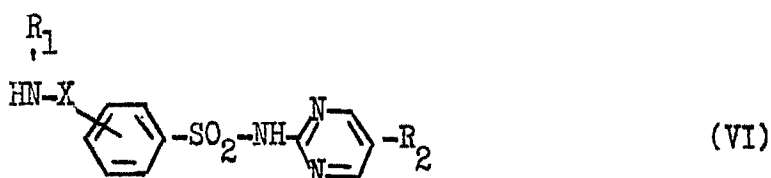
en la que R₂ tiene el significado señalado anteriormente,



e Y e Y' representan hidrógeno o grupos alcoxi, o sus derivados funcionales,

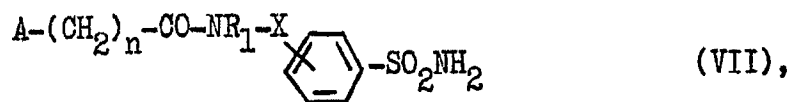
después de lo cual las pirimidinas hidroxiladas en caso dado en la posición 4 y/o 6 se traspasan seguidamente a pirimidinas no sustituidas en la posición 4 y 6 por transformación en el compuesto halógeno y por deshalogenación reductiva, ó

c) a sustancias de la fórmula general VI



en la que X, R₁ y R₂ tienen el significado señalado más arriba, se las hace reaccionar con el derivado reactivo de un ácido de la fórmula A-(CH₂)_n-CO-OH, en la que A y n tienen asimismo el significado anterior, ó

15 d) a sulfamidas de la fórmula general VII



en la que A, X, R₁ y n tienen el significado señalado más arriba, se las hace reaccionar con un derivado de pirimidina de la fórmula general VIII

20

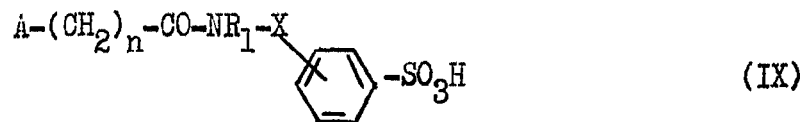




en la que R_2 tiene el significado anterior y Z significa un grupo éster reactivo o un grupo trialquilamino de bajo peso molecular, ó

e) se hacen reaccionar ácidos sulfónicos de la fórmula general IX

5



con 2-acetilaminopirimidinas.

2.- PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVAS SULFAMIDAS DE EFECTO ANTIDIABETICO.

10 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 AGO.

CARLOS FERNÁNDEZ CABELAS