

332439

P-33.124

25.81-275
Active Sulphonamides"



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de E. GEISLERICH SOHNE AG FUR CHEMISCHE INDUS-
TRIE, entidad suiza, establecida en Wolhusen, Lucerna,
Suiza, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUES-
TOS PARA EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIAS".

Este invento se refiere a nuevos compuestos de
utilización en el tratamiento de epilepsia, y a procedi-
mientos para su preparación.

5 El compuesto alfa-etil-alfa-metil-succinimida
ha mostrado ser eficaz contra la forma "Petit Mal" de la
epilepsia pero es mucho menos eficaz contra la forma
"Grand Mal" y su nivel de dosis eficaz se aproxima enton-
ces al nivel de dosis tóxica.

Se ha encontrado ahora que determinados deriva-

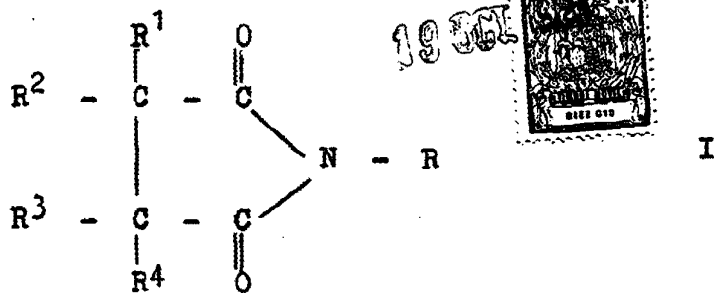
to pardo precipitado es filtrado con succión, es disuelto en 100 ml de cloroformo y se añaden gota a gota a 20°C 100 ml de amoniaco (concentrado). La mezcla es calentada durante 15 minutos bajo reflujo y después es concentrada en vacío. El residuo es recogido en acetato de etilo y agua y la capa de acetato de etilo es separada, secada y destilada para producir 0,6 g de un producto pardo: p. de f. 165-178°C. La recristalización a partir de acetato de etilo/eter de petróleo produjo cristales blancos: p. de f. 186-188°C. Punto de fusión mixto con el producto del ejemplo 8 (b) 186-188°C.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña con fecha 19 de octubre de 1.965 bajo el número 44246/65 provisional y en 2 de septiembre de 1.966 completa, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general



5

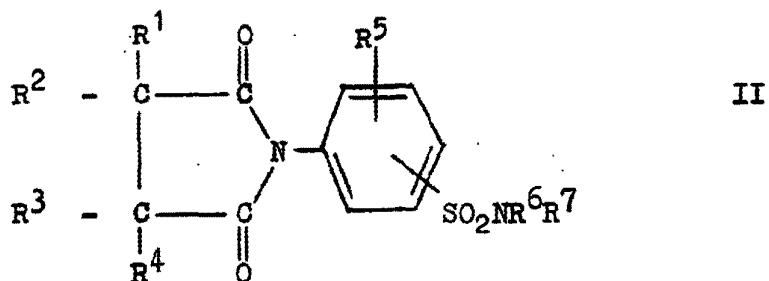
10

15

donde R representa un grupo arilo o aralifático sustituido en el anillo aromático por al menos un grupo sulfonamídico, cuyo átomo de nitrógeno puede estar unido si se desea a un sustituyente de anillo adicional; y R¹, R², R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o grupos alchilo que tienen 1-5 átomos de carbono, siendo distinto de hidrógeno al menos uno de los sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴; caracterizado porque una amina de la fórmula RNH₂ es hecha reaccionar con un ácido de la fórmula HOOC.CR¹R².CR³R⁴.COOH o un derivado reactivo del mismo para formar el derivado succinimídico deseado, teniendo R, R¹, R², R³ y R⁴ los significados anteriores.

20

2.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general

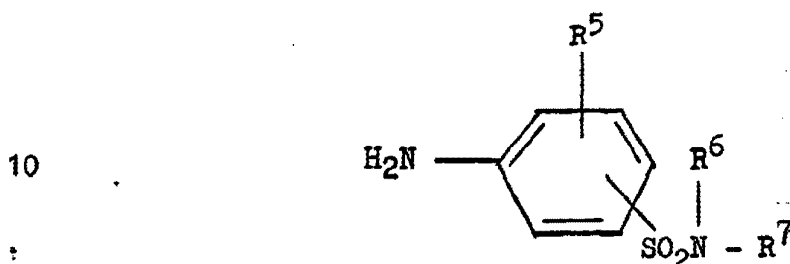


25

donde R⁵ representa uno o más átomos de hidrógeno o halógeno, o grupos de hidrocarburo alifático, eter, hidroxil o acilamino, y R⁶ y R⁷ que pueden ser iguales o diferentes



son átomos de hidrógeno, grupos heterocíclicos o grupos hidrocarburo alifático que pueden llevar, si se desea, sustituyentes tales como grupos oxo, hidroxilo, carboxilo, o carboxilo esterificado, o amino o alcoholamino, o
5 juntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico; caracterizado porque una amina de la fórmula



es hecha reaccionar con un ácido de la fórmula HOOC.CR^1
 $\text{R}^2.\text{CR}^3\text{R}^4.\text{COOH}$ o un derivado reactivo del mismo para formar el derivado succinimídico deseado, teniendo R^1 , R^2 ,
15 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 los significados anteriores.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2 en que el derivado reactivo de dicho ácido es el anhídrido.

20 4.- Un procedimiento según la reivindicación 2 o la reivindicación 3 en que la reacción se efectúa aproximadamente a 200°C .

5.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 en que la reacción se efectúa en dos etapas, formándose primeramente el correspondiente derivado de hemisuccinilo y ciclizándose subsiguientemente.
25

6.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 en que la reacción se efectúa en un disolvente de hidrocarburo, de nitro-hidrocarburo, de clo-

ro-hidrocarburo, de éter o de éter cíclico.

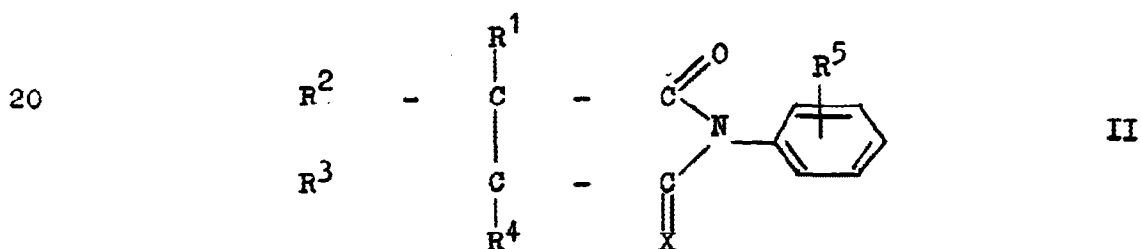


7.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 en que la ciclización se efectúa en la presencia de un agente deshidratante.

5 8.- Un procedimiento según la reivindicación 7 en que el agente deshidratante es acetato de sodio, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido polifosfórico o pentóxido de fósforo.

10 9.- Un procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general I según se define en la reivindicación 1 caracterizado porque un compuesto correspondiente que no tiene grupo sulfonamida en el sustituyente R es hecho reaccionar con uno o más reaccionantes para la introducción de un grupo sulfonamídico.

15 10.- Un procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general II tal como se define en la reivindicación 2, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general



25 (donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados anteriores) es hecho reaccionar con uno o más reaccionantes para la introducción de un grupo sulfonamídico.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 10 en el cual la reacción se efectúa primeramente con un halógeno de sulfonilo para introducir un grupo halosulfoni-



lo seguido por reacción con un compuesto HNR^6R^7 (donde R^6 y R^7 tienen los significados dados en la reivindicación 2).

5 12.- Un procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general II según la reivindicación 2 en que al menos uno de los grupos R^6 y R^7 es un grupo acilo, alcoholilo, hidroxialcoholilo o carbamilo según el cual un compuesto según la reivindicación 2 en que R^6 y R^7 son ambos hidrógeno es hecho reaccionar con un reac-

10 cionante acilante, alcoholilante, hidroxialcoholilante o carbamilante.

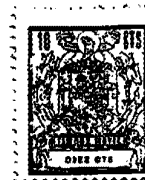
13.- Un procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general I según se define en la reivindicación 1 caracterizado porque un compuesto de fórmula general I (en que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R es un grupo arilo o aralifático que lleva un grupo amino libre) es diazotado y hecho reaccionar con dióxido de azufre y un halogenuro cuproso para convertir el grupo amino en un grupo halosulfonilo, seguido por reacción con amoníaco o una amina para producir la sulfonamida deseada.

15 20

14.- Un procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general II tal como se muestra en la reivindicación 2 caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II tal como se define en la reivindicación 10, que lleva un grupo amino libre en el anillo fenilo es diazotado y hecho reaccionar con dióxido de azufre y un halogenuro cuproso para convertir el grupo amino en un grupo halosulfonilo, seguido por reacción con un compuesto de la fórmula general HNR^6R^7 , donde R^6 y R^7 tienen los signi-

25 30

ficados dados en la reivindicación 2.



15.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque R^1 y R^2 son respectivamente un grupo metilo y un grupo etilo y R^3 y R^4 son ambos átomos de hidrógeno.

16.- Un procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones caracterizado porque el grupo sulfonamido está sustituido con un grupo piridilo, pirimidilo, tiazolilo o imidazolilo.

17.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 caracterizado porque el grupo sulfonamido es un grupo N-piperidil-sulfonilo o N-piperazil-sulfonilo.

18.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 caracterizado porque los grupos sulfonamido están sustituidos por grupos alifáticos que llevan grupos oxo, hidroxilo, carboxilo o carboxilo esterificados o grupos amino o alcoholamino.

19.- Un procedimiento según la reivindicación 18 caracterizado porque los grupos alifáticos son grupos metilo, etilo, propilo, butilo o arilo, grupos acetilo o benzilo, grupos carbamilo, grupos hidroxietilo o grupos etoxi-carbonil-etilo.

20.- Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque R^5 representa un grupo carboxilo o juntamente con el grupo sulfonamido forma una cadena $-CO-NH-SO_2-$.

21.- Un procedimiento para la preparación de compuestos para el tratamiento de epilepsias.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-



tece y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y siete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

19 OCT. 1933

P.A.

Albano de Elizabur
Per. Fedat.