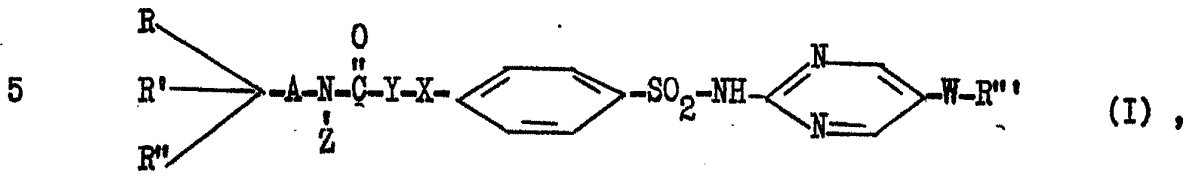




MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
 lidad alemana, domiciliada en l BERLIN
 65, Müllerstrasse 170/172 y 4619 BERGKA-
 MEN, Waldstrasse 14 (Alemania); por:
 "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUE-
 VAS SULFAMIDAS".

-----ooo000ooo-----

El presente invento tiene por objeto un procedimien-
 to para la fabricación de nuevas sulfamidas de la fórmula I
 general



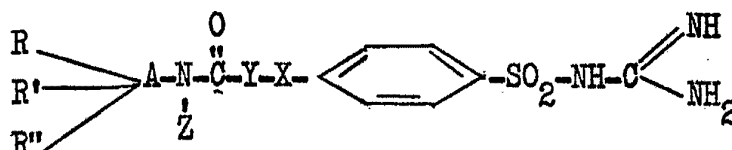
en la que
 X y W son iguales o diferentes y significan átomos de oxígeno
 o de azufre o enlaces directos,



- Y un resto alquileo inferior,
- R, R' y R'' son iguales o diferentes y significan átomos de hidrógeno o de halógeno, grupos alquilo inferiores, alcoxi inferiores, alquenoxi inferiores, benciloxi, cicloalquilo (con 5 a 6 átomos C), alquilmercapto inferiores, alquilsulfinilo inferiores, alquilsulfonilo inferiores, grupos fenilo, grupos aciloxi inferiores, acilo inferiores, benzoiloxi, benzoilo, trifluormetilo, nitrilo, nitro, grupos acilamido o amidocarbonilo inferiores.
- 5
- Z un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
- R''' un resto de hidrocarburo con 1 a 8 átomos C, el cual puede estar también cerrado en anillo y/o interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno, o un núcleo de fenilo sustituido por halógeno, por grupos alcoxi o grupos alquilmercapto, y
- 10
- A un resto monocíclico o bicíclico de arilo, un núcleo heterocíclico o un resto aralifático, así como sus sales con bases tolerables fisiológicamente.
- 15

20 nera: Las nuevas sustancias se elaboran de la siguiente ma-

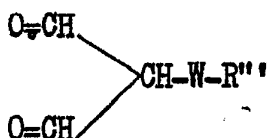
a) un compuesto de la fórmula general





en la que R,R',R'', A, Z y X tienen el mismo significado apuntado más arriba, se condensa en cierre de anillo con un malondihaldehído sustituido de la fórmula general

5

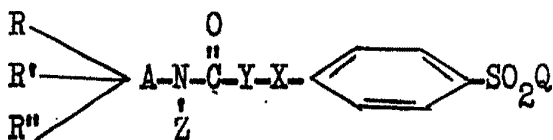


en la que W y R'' tienen el mismo significado que antes, donde los grupos aldehído pueden estar también alterados funcionalmente,

10

6

b) un compuesto de la fórmula general

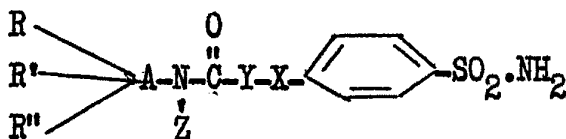


15

en la que R, R', R'', Z, Y y X tienen el mismo significado que antes y Q significa un átomo de halógeno, de preferencia cloro, se hace reaccionar con una 2-amino-5-W-R''-pirimidina, donde W y R'' tienen el mismo significado que antes, 6

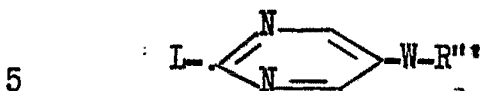
c) un compuesto de la fórmula general

20





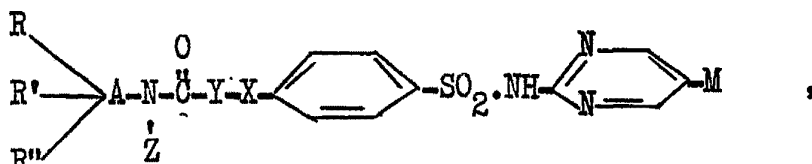
en la que R, R', R'', A, Z, Y y X tienen el mismo significado que antes, se hace reaccionar como tal o como sal sódica con un compuesto de la fórmula general



en la que W y R''' significa lo mismo que antes y L un átomo de cloro, un grupo trialquilamonio, un grupo nitroamino, cianamino o un grupo inferior alquilsulfonilo,

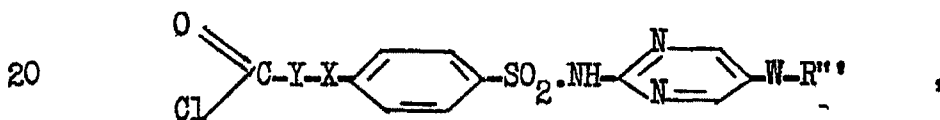
6

10 d) un compuesto de la fórmula general

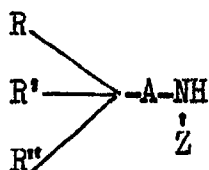


15 en la que R, R', R'', A, Z, Y y X tienen el significado apuntado más arriba y M significa un átomo de halógeno, de preferencia bromo o yodo, se hace reaccionar con un compuesto alcalino o fórmula general Me-W-R''', en donde W y R''' tienen el mismo significado que antes, ó

e) un cloruro de ácido de la fórmula general

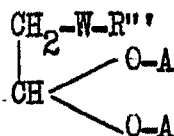


en la que Y, X, W y R''' tienen el mismo significado que antes, o un derivado reaccionable equivalente del ácido correspondiente se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



en la que R,R', R'', A y Z tienen el mismo significado que antes.

5 Los malondialdehidos empleados para la reacción del punto a) se pueden obtener, por ejemplo formulando por el método de Vilsmeier unos compuestos de la fórmula general



10

en la que W y R'' tienen el significado apuntado más arriba y A significa un resto alquilo inferior o intermedio. Los productos obtenidos de esta manera se pueden condensar sin aislamiento con los correspondientes derivados de guanidina.

15 Frente a la 2-benzolsulfonamido-5-metoxi-etoxi-pirimidina ya conocida y estructuralmente parecida, los nuevos compuestos se distinguen por un efecto reductor del azúcar en sangre mucho mayor con aplicación por vía oral, aproximadamente con la misma toxicidad. En la tabla 1 se muestra la gran eficacia de los nuevos compuestos con unos cuantos ejemplos seleccionados. La sustancia de comparación (2-benzolsulfonamido-5-metoxi-etoxipirimidina) es ineficaz al aplicar una dosis de 2 mg/kg. A una dosis de solo 0,5 mg/kg, los nuevos compuestos tienen, en parte, incluso
20 una actividad mejor todavía.



Después de la aplicación oral, los nuevos compuestos tienen también en las personas un excelente efecto reductor del azúcar en sangre, como puede apreciarse en la tabla 2 con los dos ejemplos expuestos.

5 Son particularmente eficaces los compuestos de la fórmula general I, en la que W significa un enlace C-C directo o un átomo de oxígeno, X un enlace C-C directo, Y un grupo CH₂, Z un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, A un núcleo de benzol, R, R', R'' átomos de hidrógeno, átomos de cloro, grupos alquilo o alcoxi
10 con 1 a 6 átomos C y R''' un grupo alquilo con 1 a 6 átomos C o un grupo fenilo.

Las nuevas sustancias deben ser aplicadas de preferencia en dosis de unos 0,01 a 1 mg/kg.

15 Para su uso terapéutico, las sustancias sugeridas por el invento se pueden administrar en forma de sulfamidas libres, de sales con bases orgánicas y/o inorgánicas fisiológicamente tolerables, como por ejemplo hidróxido de sodio, de litio, de calcio, de amonio, aminas como metilglucamina, morfolina, etanolamina, etc., o también en forma de mezclas de sulfamidas libres con un
20 bicarbonato alcalino o carbonato apropiado. Están particularmente indicadas las bases que tienen por sí mismas un efecto reductor del azúcar en sangre, como por ejemplo butilbiguanida. La elaboración de las sustancias puede llevarse a cabo sin o con las adiciones, sustancias de soporte, correctores de gusto, etc. usados
25 corrientemente en la farmacia galénica, así por ejemplo en forma



de polvo, de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, en forma de suspensiones o de soluciones.

T A B L A 1

5	Sustancia	Dosis mg/kg	Azucar en sangre en % de la concentración inicial en el conejo despues de la administración peroral a continuación de un ayuno de 24 horas				
			1	2	16 horas	18	20
10	4-(5-isopropoxipirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida) (sal sódica)	2	79,4	72,2	55,0	58,0	56,0
15	4-(5-metoxipirimidinil)-2-ácido sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida) (ácido libre)	2	87,8	67,2	64,0	66,0	65,6
20	4-(5-metoxipirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenilacético-(2-metil-5-cloroanilida) (sal sódica)	2	90,0	77,0	73,4	79,2	81,2
	4-(5-isopropoxipirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenilacético-(2-metil-5-cloroanilida) (sal sódica)	2	89,2	73,6	62,6	65,0	66,6
25	4-(5-isobutilpirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida) (sal sódica)	2	70,8	67,6	57,8	60,4	60,3
30	4-(5-metilpirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida) (sal sódica)	2	100,0	89,8	72,4	70,8	67,6
35	4-(5-isopropoxipirimidinil)-2-ácido sulfonamidofenilacético-(2-metil-6-cloroanilida) (sal sódica)	2	90,	79	80	92	99



T A B L A 1 (continuación)

5	sustancia	Dosis mg/kg	Azúcar en sangre en % de la concen- tración inicial en el conejo después de la administración peroral a con- tinuación de un ayuno de 24 horas				
			1	2	16 horas	18	20
10	4-(5-isopropilpirimidinil-2)- ácido sulfonamidofenilacéti- co-(2-metoxi-5-cloro-anilida) (sal sódica)	1	85	61	79	83	83
15	4-(5-isopropilpirimidinil-2)- ácido sulfonamidofenilacético- (3-cloro-6-metilanilida) (Sal sódica)	4	87	80	53	60	67
	4-(5-etilpirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenilacético-(2- metoxi-5-cloro-anilida) (sal sódica)	1	80	71	62	79	79

T A B L A 2

20	Sustancia	Dosis (mg/kg)	Perso- nas de experi- menta- ción.	Azúcar en sangre en % de la con- centración inicial después de							
				1/2	1	2	3	4	6	8 horas	
25	4-(5-isopropoxi- pirimidinil-2)- ácido sulfonami- dofenilacético	0,1) 0,05) sal Na	3	78	55	80	85	81	86	82	
4			102	78	89	91	90	87	92		
30	-(2-metoxi-5-clo- ro-anilida)	0,25) ácido 0,1) libre	3	100	96	93	95	87	83	83	
4			101	92	87	86	89	91	90		
	4-(5-isobutilpiri- midinil-2)-ácido sulfonamidofenil- acético-(2-metoxi- 5-cloroanilida)	0,1	4	90	63	70	79	85	79	81	
35	(sal sódica)	0,05	4	93	70	80	84	87	86	88	



EJEMPLO 1

40 g de 4-(guanidosulfonil)-ácido fenilacético-(2,6-
dicloroanilida) se echan en una solución de 2,5 g de sodio y 16
g de α -n-propoxi- β -dimetilaminoacroleina en 300 ml de metilgli-
5 col. La mezcla se remueve 8 horas a 70°C. El metilglicol se des-
tila luego en vacío y el residuo se deslíe con 500 ml de agua.
La solución turbia obtenida se clarifica con carbón y la sustan-
cia se precipita con ácido clorhídrico. Después de la recrista-
lización del precipitado obtenido se obtienen 36 g de 4-(5-n-
10 propoxipirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenilacético-(2,6-diclo-
roanilida) del punto de fusión de 228°C.

EJEMPLO 2

35 g de ácido 4-clorosulfonilfenilacético-(3-acetila-
nilida) se echan en una solución de 15 g de 2-amino-5-isobutil-
15 pirimidina en 100 ml de piridina. La mezcla se calienta 2 horas
hasta 50°C y luego se precipita el producto de la reacción por
adición de 300 ml de agua. El precipitado se aspira y se le re-
cristaliza a partir de alcohol. Se obtienen de esta manera 32 g
de 4-(5-isobutilpirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenilacético-(3-
20 acetilanilida) con el punto de fusión de 260°C.

EJEMPLO 3

38 g de ácido 4-aminosulfonilacético-(3-trifluor-metila-
nilida) de sodio y 16 g de 2-cloro-5-isobutilpirimidina se disuel-



ven en 300 ml de dimetilformamida y se remueven 3 horas a 150°C. Luego se destila la dimetilformamida y se revuelve el residuo con 500 ml de agua. El precipitado se aspira y se le recristaliza a partir de etanol. Se obtienen 26 g de 4-(5-isobutilpirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenil-acético-(3-trifluormetilanilida) del punto de fusión de 115°C.

Empleando 20 g de 2-metilsulfonil-5-isobutilpirimidina en lugar de 2-cloro-5-isobutilpirimidina, y trabajando por lo demás en las mismas condiciones, se obtiene el producto con idéntico rendimiento.

EJEMPLO 4

26 g de ácido 4-(5-yodopirimidinil-2)-sulfonamido-fenil-acético-(2-metil-5-cloroanilida) se calientan en el autoclave hasta 130°C durante 6 horas con una solución de 2,5 g de sodio en 250 ml de metanol en presencia de 5 g de Cu₂O. Luego se destila el metanol, el residuo se deslfe con 500 ml de agua y el óxido de cobre se separa por filtraje. A partir del filtrado se precipita el producto del procedimiento con ácido clorhídrico. Se obtienen 19 g de ácido 4-(5-metoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metil-5-cloroanilida), que después de la recristalización a partir de alcohol funde a 215°C.

EJEMPLO 5

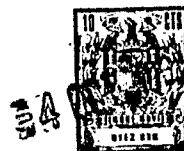
35 g de ácido 4-(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-



fenilacético se remueven en 250 ml de cloroformo con 50 ml de cloruro de tionilo durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se destila el cloruro de tionilo en exceso y el cloroformo. El resto del cloruro de ácido 4-(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético se hierve al reflujo con una solución de 20 g de anilina en 250 ml de cloroformo durante 3 horas. El cloroformo se destila y el residuo se revuelve con 300 ml de agua. El precipitado obtenido es recristalizado a partir de alcohol. Se obtienen 30 g de anilida de ácido 4-(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético del punto de fusión de 230°C.

Análogamente al ejemplo 5 se obtienen, empleando los materiales de partida correspondientes, los siguientes compuestos.

	Nombre	punto fusión en °C
15	6) Acido 4-(5-etoxipirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	194
	7) Acido 4-(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2,6-dicloroanilida)	237
20	8) Acido 4(5-n-propoxipirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(3-cloroanilida)	185
	9) Acido 4(5-etilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metil-5-cloroanilida)	205
10	10) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(3-cloroanilida)	172
25	11) Acido 4(5-n-propoxipirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	162
	12) Acido 4(5-n-propoxipirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(3-cloro-4-metoxianilida)	202



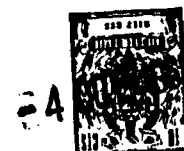
	Nombre	Punto fusión en °C
	13) Acido 4(5-etilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	229
5	14) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(3-acetilanilida)	260
	15) Acido 4(5-metil-pirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(3-acetilanilida)	261
	16) Acido 4(5-isopropilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metil-5-cloroanilida)	127
10	17) Acido 4(5-isopropilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(3-trifluormetilanilida)	108
	18) Acido 4(5-isopropilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	130
15	19) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metil-5-cloroanilida)	148
	20) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(3-cloro-4-metilanilida)	192
	21) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-cloro-6-metilanilida)	208
20	22) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metil-3-cloroanilida)	169
	23) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(3-cloro-4-metoxianilida)	235
25	24) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-cloro-6-metil-anilida)	196
	25) Anilida de ácido 4(5-n-butoxipirimidinil-2)-sulfonamido-β-fenilpropiónico	184
30	26) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-β-fenilpropiónico-(4-cloroanilida)	185
	27) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-β-fenilpropiónico-(2-metoxi-5-cloro-anilida)	168
35	28) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-β-fenilpropiónico-(2-metil-4-cloro-anilida)	168



	Nombre	Punto fusión en °C
	29) Acido 4(5-metilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(4-cloroanilida)	248
5	30) Acido 4(5-metilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	220
	31) Anilida de ácido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-β-fenilpropiónico	207
	32) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(4-cloroanilida)	230
10	33) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	197
	34) Anilida de ácido 4(5-metilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético	244
15	35) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metil-5-cloroanilida)	177
	36) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(4-metoxianilida)	211
	37) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	173
20	38) Acido 4(5-metoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	230
	39) Acido 4(5-metoxipirimidinil-2)-sulfonamidotiofenilacético-(2-metil-5-cloroanilida)	243
25	40) Acido 4(5-metoxipirimidinil-2)-sulfonamidofenoxiacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	239
	41) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-flúor-5-metilanilida)	183
	42) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metil-5-isopropilanilida)	154
30	43) Acido 4(5-metoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(4-cloro-2,5-dimetoxianilida)	235
	44) Acido 4(5-metoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(β-naftilamida)	189
35	45) Acido 4(5-ciclohexiloxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	225
	46) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-aminocarbonilanilida)	236
	47) Acido 4(5-ciclopentilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metil-5-cloroanilida)	198



	Nombre	Punto fusión °C
	48) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(5-metilisoxazolil-3-amida)	206
5	49) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(3-metilisoxazolil-5-amida)	225
	50) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(5-feniltiodiazolil-(1,2)-3-amida)	236
	51) Acido 4(5-metoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-cloro-5-trifluormetilanilida)	198
10	52) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-cloro-5-trifluormetilanilida)	163
	53) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(4-acetilaminoanilida)	233
15	54) Acido 4(5-metilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-trifluormetilanilida)	217
	55) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2,5-dimetoxi-4-cloroanilida)	196
	56) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2,4-dimetoxi-5-cloroanilida)	213
20	57) Acido 4(5-metoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-fenilanilida)	110
	58) Acido 4(5-isoamiloxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	179
25	59) Acido 4(5-isoamiloxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metil-5-cloroanilida)	161
	60) Acido 4(5-isoamiloxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-cloro-5-trifluormetilanilida)	160
	61) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-aminocarbonilanilida)	300
30	62) Acido 4(5-ciclohexiloxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-cloro-5-trifluormetilanilida)	142
	63) Acido 4(5-ciclohexiloxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metil-5-cloroanilida)	196
35	64) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(β-naftilamida)	216
	65) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-benciloxi-5-cloroanilida)	187
	66) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-benciloxi-5-cloroanilida)	211



	Nombre	Punto fusión °C
	67) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-aliloxi-5-cloroanilida)	190
5	68) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-aliloxi-5-cloroanilida)	176
	69) Acido 4(5-metoxietoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	120
	70) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-etoxi-5-cloroanilida)	199
10	71) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-etoxi-5-cloroanilida)	193
	72) Acido 4(5-ciclopentilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	206
15	73) Acido 4(5-n-amilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	184
	74) Acido 4(5-n-amilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metil-5-cloroanilida)	148
	75) Acido 4(5-ciclohexilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	217
20	76) Acido 4(5-ciclohexilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metil-5-cloroanilida)	206
	77) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-clorobencilamida)	106
25	78) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(5-metoxi-pirimidinil-2-amida)	245
	79) Acido 4(5-n-butilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	193
	80) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-cloro-N-metilanilida)	102
30	81) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-5-cloro-N-metilanilida)	186
	82) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2,5-dimetoxi-5-cloroanilida)	173
35	83) Acido 4(5-metoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(tiazolil-2-amida)	245
	84) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(tiazolil-2-amida)	274
	85) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2,4-dimetoxi-5-cloroanilida)	213



	Nombre	Punto fusión °C
	86) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2,4,6-trimetilanilida)	206
5	87) Acido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-metoxi-4-cloro-5-metilanilida)	198
	88) Acido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamido-fenilacético-(2-etoxi-5-metilanilida)	165
	89) Acido 4(5-fenilpirimidinil-2)-sulfonamidofenil-acético-(2-metoxi-5-cloroanilida)	216
10	90) Acido 4(5-fenilpirimidinil-2)-sulfonamidofenil-acético-(2-metil-5-cloroanilida)	229
	91) 4(5-isobutilpirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenil-acético-(2-metoxi-5-fluorbencilamida)	127
15	92) 4(5-isobutilpirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenil-acético-(2-metoxi-5-fluor-N-metilbencilamida)	98
	93) 4(5-isobutilpirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenil-acético-(2-metoxi-5-cloro-N-metilbencilamida)	103
	94) 4(5-isobutilpirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenil-acético-(2-metoxi-5-metilanilida)	218
20	95) 4(5-isobutilpirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenil-acético-(2-metoxi-5-fluoranilida)	193
	96) 4(5-isobutilpirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenil-acético-(2-etoxi-5-metilanilida)	190
25	97) 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenil-acético-(2-metoxi-5-metilanilida)	180
	98) 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenil-acético-(2-metoxi-5-fluoranilida)	166
	99) 4(5-isobutilpirimidinil-2)-ácido sulfonamidofenil-acético-(2-metoxi-5-clorobencilamida)	106

30 EJEMPLO 100

35 30 g de ácido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida) se disuelven juntamente con 2,5 g de hidróxido sódico en 100 ml de metilglicol. La solución clarificada por filtraje se diluye luego con 500 ml de isopropanol y la sal precipitada se aspira, se lava con isopropanol y se seca a 100°C.

Se obtienen 30 g de ácido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida)- de sodio del punto de fusión de 238°C.

EJEMPLO 101

40 Análogamente al ejemplo 100 se obtienen a partir de ácido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida) y de hidróxido sódico, el ácido 4(5-isopropoxipirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida) de sodio del punto de fusión de 248°C.



EJEMPLO 102

5 g de ácido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida) se disuelven en caliente con unos 100 ml de agua por adición de solución amoniacal. Luego se añade una solución de 400 mg de hidróxido cálcico en 100 ml de H₂O. El precipitado resultante se aspira y se lava con agua. Después del secado a 100°C, el ácido 4(5-isobutilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida) de calcio obtenido de esta manera funde a 280°C.

10 Rendimiento: 4,1 g.

EJEMPLO 103

5 g de ácido 4(5-ciclohexilpirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida) se disuelven en 100 ml de alcohol por adición de una solución de 1,5 g de n-butilbiguanidina en etanol. La solución obtenida se concentra por evaporación a sequedad y el residuo se recrystaliza a partir de benzol. Se obtiene la sal de biguanidina del citado compuesto con un punto de fusión de 163°C en un rendimiento de 3,5 g.

EJEMPLO 104

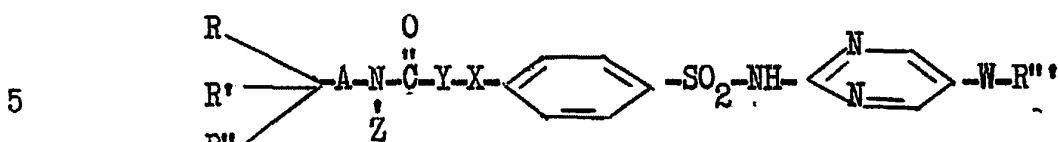
20 De 5 g de ácido 4(5-metoxietoxipirimidinil-2)-sulfonamidofenilacético-(2-metoxi-5-cloroanilida) se obtienen, análogamente al ejemplo 103, con etanolamina, 3 g de la sal de etanolamina del punto de fusión de 145 a 148°C.



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

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la fabricación de nuevas sulfamidas de la fórmula general



en la que X y W son iguales o diferentes y significan átomos de oxígeno o de azufre o enlaces directos,

Y significa un resto alquileo inferior,

10 R, R' y R'' son iguales o diferentes y significan átomos de hidrógeno o de halógeno, grupos alquilo inferiores, alcoxi inferiores, alquenoxi inferiores, benciloxi, cicloalquilo (con 5 a 6 átomos C), alquilmercapto inferiores, alquilsulfinilo inferiores, alquilsulfonilo inferiores, grupos fenilo, grupos aciloxi inferiores, acilo inferiores, benzoiloxi, benzoilo, trifluor-

15 metilo, nitrilo, nitro, grupos acilamido o aminocarbonilo inferiores,

Z significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

20



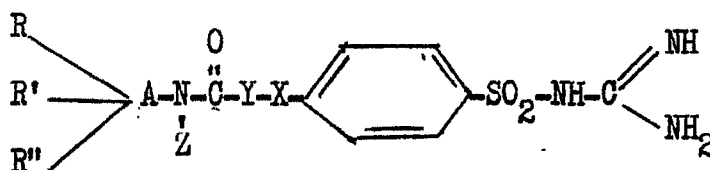
R'' un resto de hidrocarburo con 1 a 8 átomos C, el cual puede también estar interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno y/o cerrado en anillo, o un núcleo de fenilo sustituido por halógeno, grupos alcoxi o alquil-

5

A un resto de arilo monocíclico o bicíclico, un núcleo heterocíclico o un resto aralifático, así como de sus sales con bases fisiológicamente tolerables,

caracterizado porque

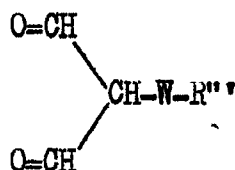
10 a) un compuesto de la fórmula general



en la que R, R', R'', A, Z, Y y X tienen el mismo significado que antes, se condensa en cierre de anillo con un malondihá-

15

hído sustituido de la fórmula general

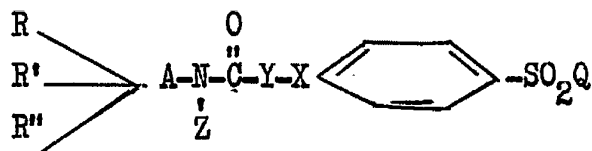


20

en la que W y R significan lo mismo que antes, donde los grupos aldehído pueden estar también alterados funcional-



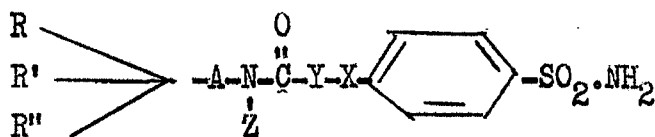
b) un compuesto de la fórmula general



5 en la que R,R', R'', Z, Y y X significan lo mismo que antes
 y Q un átomo de halógeno, de preferencia cloro, se hace reac-
 cionar con una 2-amino-5-W-R''-pirimidina, en la que W y R''
 tienen el mismo significado que antes,

6

10 c) un compuesto de la fórmula general



15 en la que R,R', R'', A, Z, Y y X tienen el mismo significado
 que antes, se hace reaccionar como tal o como sal sódica con
 un compuesto de la fórmula general



20 en la que W y R'' tienen el mismo significado señalado más
 arriba y L significa un átomo de cloro, un grupo trialquilamo-
 nio, grupo nitroamino, grupo cianamino o un grupo alquilsulfo-
 nilo inferior,

6



2.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS SULFAMIDAS.

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

Madrid, 4 OCT. 1968

J. J. J.