



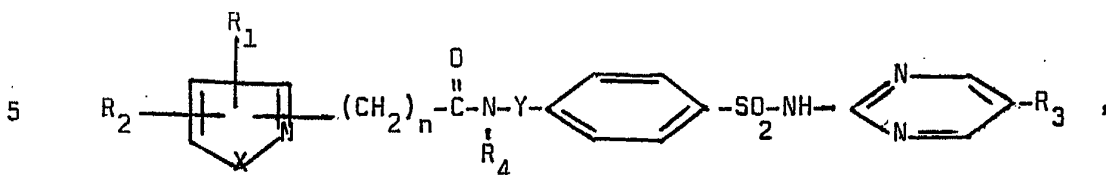
SECCION TECNICA
 SECCION I.P.C.
 C-07 A-61
 D H

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

de una Patente de Invención a nombre de:
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
 lidad alemana, domiciliada en 1 BERLIN
 65, Müllerstrasse 170-172 y en 4619
 BERGKAMEN, Waldstr. 14 (ALEMANIA); por:
 "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUE
 VAS SULFONAMIDAS QUE REDUCEN EL AZÚCAR EN
 LA SANGRE".

-----oooo000oooo-----

El objeto del invento es un procedimiento para
 la preparación de nuevas sulfonamidas de la fórmula gene-
 ral



en que R₁ y R₂ son iguales o distintos, y significan átomos
 de hidrógeno o radicales alcohilo, alcoxi o alcoholmercapto



con 1 a 4 átomos de carbono, R_3 significa un radical alcoholo
o alcoxi, que también puede ser de anillo cerrado y puede con-
tener otros átomos de oxígeno y debe contener 1 a 8 átomos de
carbono, R_4 significa un átomo de hidrógeno o un radical al-
5 cohilo con 1 a 4 átomos de carbono, X significa un átomo de
oxígeno, nitrógeno o azufre, Y significa un radical alcoholeno
con 1 a 4 átomos de carbono y n significa un número de 0 a
4, así como sus sales con bases fisiológicamente compatibles.

Los nuevos compuestos poseen una muy buena activi-
10 dad en calidad de antidiabéticos. Así, los nuevos compuestos,
en ratas, en dosis de 0,1 a 1,0 mg/kg de peso corporal mues-
tran, bajo los métodos de medición normalizados, una disminu-
ción del nivel de azúcar en la sangre hasta de más de 35% del
valor de partida.

15 Para la utilización terapéutica, las nuevas sus-
tancias pueden ser administradas como sulfonamidas libres o
como sales con bases fisiológicamente compatibles. En cali-
dad de bases se consideran, por ejemplo, hidróxido de sodio,
de litio, de calcio o de amonio; aminas, tales como metil-glu-
20 camina, morfolina, etanol-amina. También se consideran mez-
clas de las sulfonamidas libres con un carbonato o bicarbona-
to alcalino apropiado. Son especialmente interesantes las sa-
les de las sulfonamidas con bases, que incluso también po-
seen una acción reductora del azúcar de la sangre, tal como
25 por ejemplo butil-biguanida.

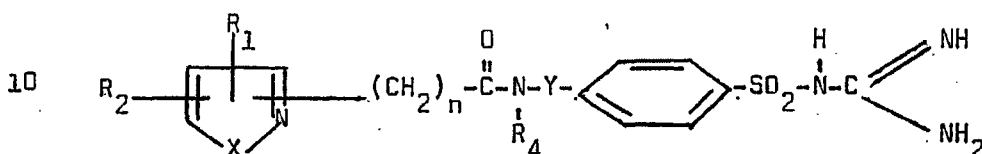
La confección o preparación de las sustancias puede
realizarse con o sin los aditivos usuales en la farmacia me-



dicinal, sustancias de vehículo, agentes correctores del sa-
bor, etc., a saber, por ejemplo, en forma de polvo, como table-
tas, grageas, cápsulas, píldoras, en forma de suspensiones o
de soluciones.

5 La preparación de las nuevas sulfonamidas puede
realizarse,

a) condensando con cierre de anillo un compuesto de la fórmula
general

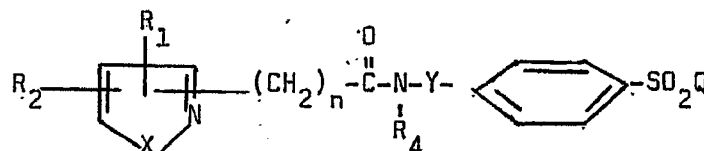


en que R_1 , R_2 , R_4 , n , X e Y tienen los significados antes
indicados, con un malonodialdehído sustituido de la fór-
mula general:



en que R_3 significa lo mismo que anteriormente, y en el que
los grupos aldehído pueden estar también funcionalmente
20 modificados, o

b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

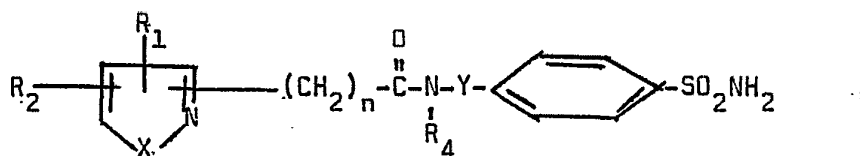


en la que R_1 , R_2 , R_4 , n , X e Y poseen los significados
antes indicados y, Q significan un átomo de halógeno,
preferiblemente cloro, con una 2-amino-5- R_3 -pirimidina,

26 JUN 1989

en que R_3 posee el significado antes indicado, o

c) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

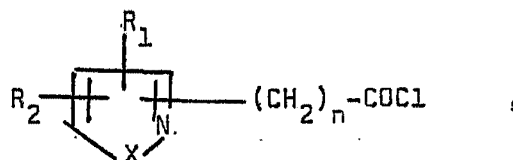


en que R_1 , R_2 , R_4 , n , X e Y poseen los significados antes indicados, en forma libre o como sal alcalina, con un compuesto de la fórmula general

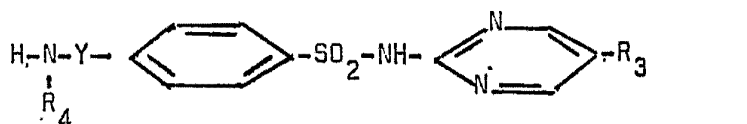


en que R_3 posee el significado antes indicado y L significa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, un grupo trialcohilamonio o un grupo alcohol sulfonilo inferior, o

d) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



en que R_1 , R_2 , n y X significan lo mismo que anteriormente, o un derivado susceptible de reaccionar equivalente del ácido correspondiente, con una amina de la fórmula general



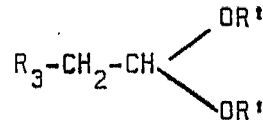
en que R_3 y R_4 tienen los significados antes indicados, y transformando los compuestos así obtenidos eventualmente en



las sales con bases fisiológicamente compatibles.

Los derivados de malonoaldehído utilizados para la reacción según a) pueden obtenerse, por ejemplo, formilando aldehído-acetales de la fórmula general

5



en la que R' significa un radical alcoholo desde inferior a medio, según métodos conocidos.

10

EJEMPLO 1:

15

20

33 g de 2-(4-β-aminoetilbencenosulfonamido)-5-isobutilpirimidina (preparada por reacción de cloruro de carboetoxiamino-etilbencenosulfonilo con 2-amino-5-isobutilpirimidina y subsiguiente saponificación del grupo carboetoxiaminoetilo para formar el grupo aminoetilo, punto de fusión 223°C), son disueltos en 100 ml de piridina y, después de añadir 16 g de cloruro de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico, son calentados a 60°C durante 2 horas. Después, se separa por destilación la piridina y se mezcla el residuo con agua. Después de acidificar con ácido clorhídrico, se filtra con succión el precipitado y se recristaliza a partir de metil-glicol. Se obtienen de esta manera 30 g de 2-[4-(5-metilisoxazolil-3-carbonamido)-etil-bencenosulfonamido]-5-isobutilpirimidina con el punto de fusión 223°C.

25

De manera análoga, utilizando los correspondientes productos de partida, se obtienen:



2-[4-(5-metilisoxazol-3-carbonamido)-etilbencenosulfonamido]-5-n-butoxipirimidina, punto de fusión 195°C;

2-[4-(5-metilisoxazol-3-carbonamido)-etilbencenosulfonamido]-5-isopropoxipirimidina, punto de fusión 221°C;

5 2-[4-(5-metilisoxazol-3-carbonamido)-etilbencenosulfonamido]-5-metoxietoxipirimidina, punto de fusión 205°C;

2-[4-(5-metilisoxazol-3-carbonamido)-metilbencenosulfonamido]-5-isobutilpirimidina, punto de fusión 253°C;

10 2-[4-(3,5-bis-metilmercaptoisotiazolil-4)-aminoetilbencenosulfonamido]-5-n-propoxipirimidina, punto de fusión 182°C.

2-[4-(3,4-dicloroisotiazol-5-carbonamido)-etilbencenosulfonamido]-5-isopropoxipirimidina, punto de fusión 202 - 203°C;

2-[4-(4-cloro-5-metilisoxazol-3-carbonamido)-etilbencenosulfonamido]-5-isopropoxipirimidina, punto de fusión 138°C.

15

EJEMPLO 2:

35 g de 4-(3-metilpirazol-5-carbonilamino)-etilbencenosulfoguanidina (punto de fusión 268°C) son calentados hasta ebullición, durante 5 horas, con una solución de 16 g de α -isobutil- β -dimetilaminoacroleína (preparada según el método de Vilsmeier a partir de isobutilacetaldehído-dietilacetal, punto de ebullición (a 0,03 Torr) 106°C), y 3 g de sodio, en 250 ml de metanol. A continuación, el metanol es separado por destilación y el residuo es disuelto en agua. Después de clarificar la solución con carbón, por acidificación con ácido clorhídrico, se obtiene un precipitado, el cual recristalizado a partir de metil-glicol, proporciona 29 g de 2-[4-(3-metilpirazol-5-carbonilamino)-etilbencenosulfonamido]-5-isobutilpirimidina con el punto de fusión 243°C.

30

EJEMPLO 3:

26 JUN.

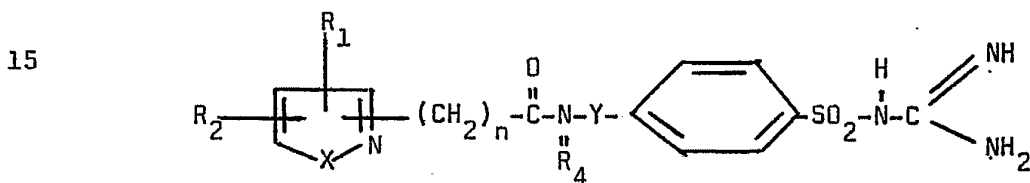


33 g de 4-(5-metilisoxazol-3-carbonamido)-etil-
 bencenosulfonamida de sodio (punto de fusión 216°C) son di-
 sueltos en 250 ml de acetamida y son agitados durante 6 horas,
 a 150°C, con 16,5 g de 2-cloro-5-isopropoxipirimidina. Des-
 pués, se separa por destilación la acetamida y se mezcla el re-
 siduo con agua. Se obtiene un precipitado, el cual, después
 5 de recristalizar a partir de metilglicol, proporciona 28 g de
 2-[4-(5-metilisoxazol-3-carbonamido)-etilbencenosulfonamido]-
 5-isopropoxipirimidina con el punto de fusión 218°C.

N O T A

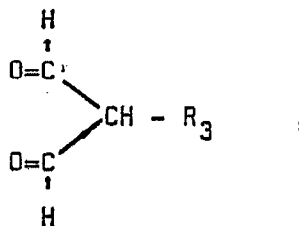
10 Se reivindica como nuevo y de propia invención:

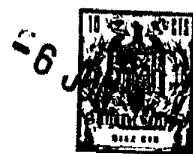
1.- Procedimiento para la preparación de nuevas
 sulfonamidas que reducen el azúcar en la sangre, caracteri-
 zado porque a) se condensa con cierre de anillo un compuesto
 de la fórmula general



en que R_1 , R_2 , R_4 , n , X e Y tienen los significados antes in-
 dicados, con un malonodialdehido sustituido de la fórmula

20 general

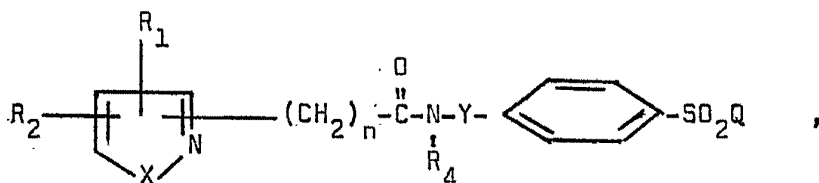




en que R_3 significa lo mismo que anteriormente, y en el que los grupos aldehído pueden estar también modificados funcionalmente, o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

5

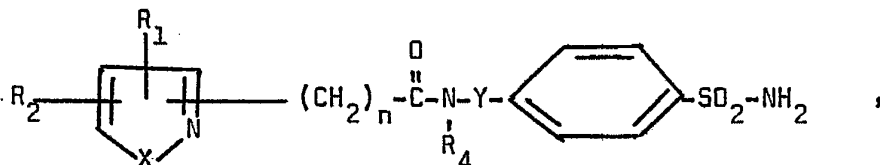


en la que R_1, R_2, R_4, n, X e Y , poseen los significados antes indicados y Q significa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, con una 2-amino-5- R_3 -pirimidina, en que R_3 posee el significado antes citado, o

10

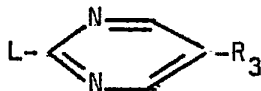
c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

15



en que R_1, R_2, R_4, n, X e Y poseen los significados antes indicados, en forma libre o como sal alcalina, con un compuesto de la fórmula general

20

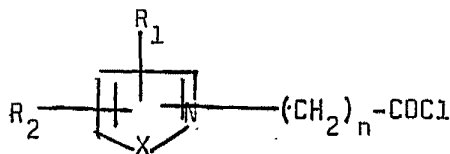


en que R_3 posee el significado antes indicado y L significa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, un grupo trialcoholamonio o un grupo alcohol sulfonilo inferior, o

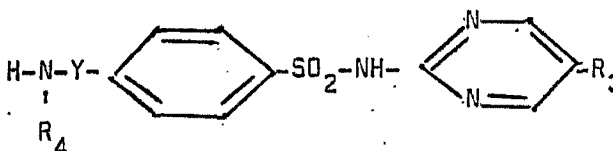
25

56 JUN 1969

d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



5 en que R_1 , R_2 , n y X significan lo mismo que anteriormente, o un derivado susceptible de reaccionar equivalente del ácido correspondiente, con una amina de la fórmula general



10

en que R_3 y R_4 tienen los significados antes indicados, y se transforman los compuestos así obtenidos eventualmente en las sales con bases fisiológicamente compatibles.

15 **2.-PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS SULFONAMIDAS QUE REDUCEN EL AZUCAR EN LA SANGRE.**

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

Madrid, 6 JUN 1969

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELA
P.F.