



Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D 1/A61K

**407775** 407775

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
BOEHRINGER MANNHEIM G.m.b.H., de naciona-  
lidad alemana, domiciliada en Mannheim-  
Waldhof (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO  
PARA LA PREPARACION DE SULFONILAMINOPIRIMIDINAS QUE DISMINUYEN EL AZUCAR EN LA  
SANGRE".

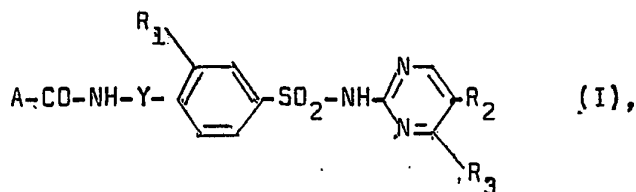
-----ooo00000ooo-----

De la memoria de patente alemana 1.301.817 se han conocido 2-(furoil- ó tenoil-aminoalcoholbencenosulfonamido)-pirimidinas con buen efecto de disminución del azúcar en la sangre. Se ha encontrado ahora con sorpresa que 2-(acilaminoalcoholbencenosulfonamido)-pirimidinas, que en el grupo acilo llevan un heterociclo oxigenado o sulfurado bicíclico, se caracterizan por una actividad antidiabética todavía más intensa.

Objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de estos nuevos compuestos de la fórmula general I



407775



en la que

- A significa un radical bicíclico que contiene oxígeno o azufre eventualmente sustituido por grupos halógeno, alcoholo o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono;
- Y significa un grupo alcoholeno inferior con 1 a 3 átomos de carbono, eventualmente ramificado;
- $R_1$  significa hidrógeno o conjuntamente con Y un puente de 3 ó 4 átomos de carbono;
- $R_2$  significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, alcoxi, cicloalcoxi, alcoxialcoholo, alcoxialcoxi, alcoholmercapto o alcoholmercaptoalcoholo, o un radical fenilo o bencilo;
- $R_3$  significa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, en donde  $R_2$  y  $R_3$  pueden formar también conjuntamente un puente de 3 a 5 grupos metileno, así como sus sales fisiológicamente inócuas.

Se prefieren compuestos en los cuales A significa un radical benzofuranilo, 2,3-dihidrobzofuranilo, cromanilo u homocromanilo, o un correspondiente análogo con el grupo tio, por ejemplo el radical 2,3-dihidrobzotienilo.

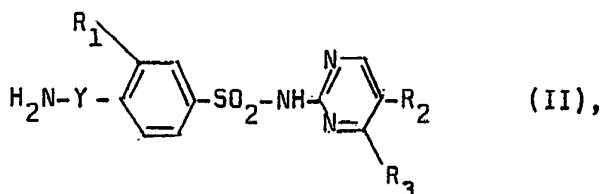
El procedimiento de acuerdo con el invento para la prepa-



ración de compuestos de la fórmula general I y de sus sales fisiológicamente compatibles está caracterizado porque, de manera de por sí conocida:

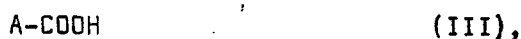
a) se hacen reaccionar sustancias de la fórmula general II

5



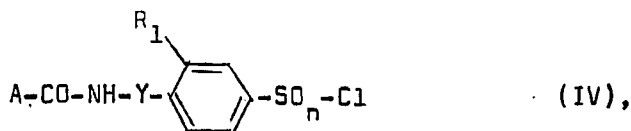
en la que Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados, con derivados capaces de reaccionar de ácidos de la fórmula III

10



en la que A tiene los significados arriba indicados; o

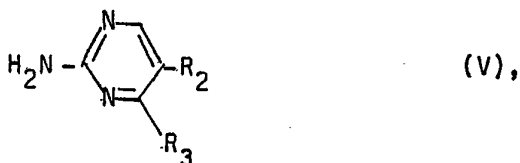
b) se hacen reaccionar sustancias de la fórmula general IV



15

en la que A, Y y R<sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados, y n representa los números 0 a 2, con 2-amino-pirimidinas de la fórmula general V

20



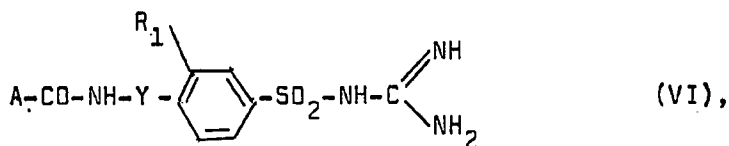
en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados,



oxidándose eventualmente de modo posterior para formar la sulfonamida; o

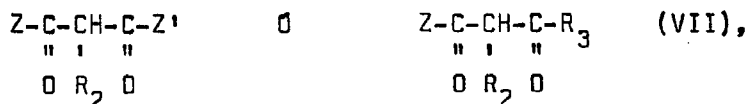
c) se hacen reaccionar bencenosulfonilguanidinas de la fórmula general VI

5



en la que A, Y y R<sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados, con sustancias de la fórmula general VII

10

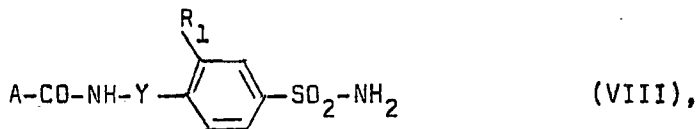


15

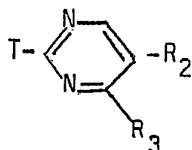
en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados y Z o Z' representan hidrógeno o grupos alcoxi, o sus derivados funcionales, después de lo cual se transforman a continuación las pirimidinas eventualmente hidroxiladas en posición 4 y/o en posición 6, obtenidas por conversión en los compuestos halogenados y subsiguiente deshalogenación reductiva, en las deseadas pirimidinas; o

d) se han reaccionar sulfonamidas de la fórmula general VIII

20



en la que A, Y y R<sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados, con un derivado de pirimidina de la fórmula general IX



(IX),

5

en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados y T significa un grupo éster reactivo o un grupo trialcohilamónio de bajo peso molecular; y en caso deseado se transforman en sales fisiológicamente inócuas.

10

La acilación de los compuestos de fórmula II se lleva a cabo de manera usual por reacción con derivados capaces de reaccionar de los ácidos III (por ejemplo con halogenuros de ácido), preferiblemente en presencia de un aceptador de ácidos.

15

La reacción de los compuestos IV y V se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte en presencia de una base, preferiblemente piridina o trimetilamina. No obstante, se puede trabajar también con un exceso molar de la aminopirimidina, con el fin de recoger el cloruro de hidrógeno que resulte durante la reacción. La subsiguiente oxidación de las sulfenamidas (n = 0) o sulfinamidas (n = 1) se efectúa de manera usual, por ejemplo por tratamiento con peróxido de hidrógeno, permanganato de potasio o ácido nítrico.

20

25

La condensación de las acilaminoalcoholbencenosulfonilguanidinas VI con los compuestos β-dicarboxílicos VII puede llevarse a cabo por ejemplo mediante alcoholato de metal alcalino en alcohol. Los compuestos β-dicarbonílicos son empleados en este caso en forma libre o en forma de derivados funcionales, por ejemplo acetales; no obstante, pueden ser preparados también según



5

10

15

20

25

el "procedimiento sin aislamiento del producto intermedio" de acuerdo con Vilsmeier a partir de acetales de aldehído o las correspondientes enaminas, un cloruro de ácido inorgánico y dialcohilformamida. Si en lugar de los compuestos dicarbonílicos se utilizan diésteres de ácido malónico, éster-aldehídos malónicos adecuadamente sustituidos o sus derivados funcionales, se deben reemplazar por cloro a continuación los grupos hidroxilo que se encuentran en posición 4 y/o en posición 6 del anillo de pirimidina, con ayuda de un cloruro de ácido inorgánico, el cual átomo de cloro puede ser intercambiado luego con facilidad por hidrógeno mediante reducción, por ejemplo con polvo de zinc.

Las acilaminoalcoholbencenosulfonilguanidinas VI utilizadas como compuestos de partida pueden obtenerse por ejemplo mediante reacción de Schotten-Baumann a partir de cloruros de acilaminoalcoholbencenosulfonilo con sales de guanidina y lejía de sosa.

La condensación de las acilaminoalcoholbencenosulfonamidas VIII con las sustancias IX tiene lugar preferiblemente en presencia de una base, tal como carbonato de potasio.

En calidad de compuestos de partida de la fórmula IX entran en consideración especialmente 2-halógenopirimidinas, éstas pueden obtenerse por ejemplo por reacción de 2-hidroxi-pirimidinas con oxicloruro de fósforo en exceso. En lugar de la 2-halógeno-pirimidina puede hacerse reaccionar también la correspondiente trialcoholamónio-pirimidina con la sulfonamida con separación de trialcoholamina para formar las acilaminoalcoholbencenosulfonilaminopirimidinas.

En calidad de sales fisiológicamente inócuas entran



en consideración especialmente las sales de metal alcalino, de metal alcalino-térreo y de amonio, así como sales con compuestos básicos que son activos disminuyendo el azúcar en la sangre, principalmente biguanidas. La preparación de estas sales se efectúa de manera de por sí conocida, por ejemplo por reacción con lejías alcalinas o alcalino-térreas, amoníaco acuoso o correspondientes carbonatos.

Las sustancias I y sus sales fisiológicamente inócuas pueden ser administradas por vía enteral y parenteral en forma líquida o sólida. Como medio de inyección se utiliza preferiblemente agua, que contiene los aditivos usuales en soluciones para inyección, tales como agentes estabilizadores, agentes favorecedores de la disolución y/o agentes tampón. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato o borato, etanol, agentes formadores de complejos (tales como ácido etilendiamino tetraacético y sus sales no tóxicas), polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno) líquido) para efectuar la regulación de la viscosidad. Excipientes sólidos son, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácido silícico muy disperso, ácidos grasos de alto peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales, polímeros sólidos de alto peso molecular (tales como polietilenglicoles). Preparados apropiados para la administración por vía oral pueden contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes.

El procedimiento de acuerdo con el invento es explicado con ayuda de los siguientes Ejemplos.



EJEMPLO 1

4-[2-(5-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-benzo[b]furoil-(7)-amino)-etil]-N-[5-(ciclohexilmetil)-pirimidinil-(2)]-bencenosulfonamida

5 2,1 g de ácido 5-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-benzo[b]furan-7-carboxílico (p. de f. 122-123°C) y 4 ml de cloruro de tionilo son calentados a reflujo durante 3 horas. Después de esto se separa totalmente por destilación en vacío el cloruro de tionilo en exceso y se recoge en 10 ml de cloruro de metileno absoluto el cloruro de ácido 5-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-benzo[b]furan-7-carboxílico remanente.

10 Esta solución es añadida gota a gota, con enfriamiento con hielo, a la solución de 3,3 g de clorhidrato de 4-(2-amino-etil)-N-[5-(ciclohexilmetil)-pirimidinil-(2)]-bencenosulfonamida (p. de f. 260-262°C) en 8 ml de lejía de  
15 sosa 2 N y 30 ml de agua. El valor del pH es mantenido en aproximadamente 12 por adición gradual de más cantidad de lejía de sosa. Se agita durante 1 hora más, luego se acidifica con ácido acético y se evapora por calentamiento el cloruro de metileno. El producto bruto precipitado es disuelto en lejía de  
20 sosa muy diluída, la solución es tratada con carbón activo, la sustancia es precipitada por introducción de dióxido de carbono, es disuelta nuevamente en lejía de sosa y precipitada con ácido clorhídrico. Para la purificación adicional la sustancia es recristalizada dos veces en etanol. Rendimiento: 3,2 g  
25 (= 70,7 % de la teoría);  
p. de f. 183-185°C.



De manera análoga se obtienen los siguientes compues-

tos:

- 5 4- $\int$ 2-(2,4-dimetil-2,3-dihidro-benzo $\int$ b $\int$ furoil-(7)-amino)-etil $\int$ -  
N- $\int$ 5-propil-pirimidinil-(2) $\int$ -bencenosulfonamida, p. de f.  
 169-172°C (en nitrometano).
- 4- $\int$ 2-(2,5-dimetil-2,3-dihidro-benzo $\int$ b $\int$ furoil-(7)-amino)-etil $\int$ -  
N- $\int$ 5-bencil-pirimidinil-(2) $\int$ -bencenosulfonamida, p. de f.  
 182-184°C (en nitropropano).
- 10 4- $\int$ 2-(2,5-dimetil-2,3-dihidro-benzo $\int$ b $\int$ furoil-(7)-amino)-etil $\int$ -  
N- $\int$ 5-(2-metoxietoxi)-pirimidinil-(2) $\int$ -bencenosulfonamida, p. de  
 f. 157-159°C (en etanol).
- 4- $\int$ 2-(2,5-dimetil-2,3-dihidro-benzo $\int$ b $\int$ furoil-(7)-amino)-etil $\int$ -  
N- $\int$ 5-fenil-pirimidinil-(2) $\int$ -bencenosulfonamida, p. de f.  
 183-185°C (en nitropropano).
- 15 4- $\int$ 2-(5-cloro-2-metil-benzo $\int$ b $\int$ furoil-(7)-amino)-etil $\int$ -N- $\int$ 5-  
isobutil-pirimidinil-(2) $\int$ -bencenosulfonamida, p. de f. 181-182°C  
 (el producto es recristalizado primero en una mezcla de metanol  
 y cloruro de metileno y luego en acetona, y contiene 1/2 mol de  
 acetona de cristalización).
- 20 4- $\int$ 2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo $\int$ b $\int$ furoil-(7)-amino)-  
etil $\int$ -N- $\int$ 5-(etilmercaptometil)-pirimidinil-(2) $\int$ -bencenosulfo  
namida, p. de f. 168-170°C (en etanol).
- 2- $\int$ 5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo $\int$ b $\int$ furoil-(7)-amino $\int$ -N-  
 $\int$ 5-isobutil-pirimidinil-(2) $\int$ -indan-5-sulfonamida, p. de f.  
 241-244°C (en nitrometano).
- 25

407775



4-[2-(homocromanil-(8)-carbonilamino)-etil]-N-[5-isopropilmercaptopyrimidinil-(2)]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-7-sulfonamida, p. de f.

118-120°C (para la purificación, la sal sódica es recristalizada en agua, y a continuación es transformada con ácido clorhídrico diluido en el compuesto libre).

5

4-[2-(2-metil-2,3-dihidro-benzo[*b*]furoil-(7)-amino)-etil]-N-[5-isobutil-pirimidinil-(2)]-bencenosulfonamida, p. de f. 221-223°C

(en una mezcla de isopropanol-benceno).

4-[2-(2-metil-2,3-dihidro-benzo[*b*]tenoil-(7)-amino)-etil]-N-[5-isobutil-pirimidinil-(2)]-bencenosulfonamida, p. de f.

10

168-170°C.

#### EJEMPLO 2

4-[2-(5-cloro-2-metil-benzo[*b*]furoil-(7)-amino)-etil]-N-[5-isobutoxi-pirimidinil-(2)]-bencenosulfonamida

15

2,6 g de ácido 5-cloro-2-metil-benzo[*b*]furan-7-carboxílico (p. de f. 230°C) son suspendidos en 30 ml de acetona y son mezclados con agitación y enfriamiento con hielo, con 1,26 g de trietilamina y a continuación con 1,2 g de éster etílico de ácido clorofórmico. Se agita posteriormente durante 10 minutos y la mezcla de reacción se añade en porciones, con enfriamiento, a una solución de 4,35 g de 4-(β-amino-etil)-N-[5-isobutoxi-pirimidinil-(2)]-bencenosulfonamida (p. de f. 239°C) y acetato de sodio en una mezcla de 20 ml de agua y 20 ml de acetona.

20

La carga es agitada posteriormente a la temperatura ambiente durante una hora más, es mezclada con agua, acidificada con ácido clorhídrico, el producto es filtrado con succión y recristalizado en etanol-dimetil-formamida. La 4-[2-(5-cloro-2-metil-

25



benzo[b]furoil-(7)-amino)-etil-7-N-5-isobutoxi-pirimidinil-(2)-7-bencenosulfonamida obtenida funde a 198-199°C.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

5 4-2-(5-cloro-2-metil-benzo[b]furoil-(7)-amino)-etil-7-N-5-ciclohexil-pirimidinil-(2)-7-bencenosulfonamida, p. de f. 218-220°C (en etanol-dimetilformamida).

10 4-2-(5-cloro-2-metil-benzo[b]furoil-(7)-amino)-etil-7-N-4-metil-5-isopropil-pirimidinil-(2)-7-bencenosulfonamida, p. de f. 190-192°C (en etanol-dimetilformamida).

EJEMPLO 3

4-2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo[b]furoil-(7)-amino)-etil-7-N-5-isopropoxi-pirimidinil-(2)-7-bencenosulfonamida.

15 3,3 g de cloruro de 4-2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo[b]furoil-(7)-amino)-etil-7-bencenosulfonilo (p. de f. 156-159°C son incorporados, con enfriamiento con hielo, en 1,22 g de 2-amino-5-isopropoxipirimidina (p. de f. 73-75°C) en 5 ml de piridina absoluta. La mezcla permanece primero en reposo durante 2 horas a la temperatura ambiente, luego es calentada sobre baño de vapor durante 2 horas, y después del enfriamiento es vertida en ácido clorhídrico diluído (a base de 100 ml de agua y 15 ml de ácido clorhídrico concentrado). El producto  
20 bruto precipitado es filtrado con succión, disuelto en lejía de sosa diluída para efectuar la purificación, la solución es  
25 tratada con carbón activo y la sustancia es precipitada de nuevo con ácido clorhídrico diluído. Después de esto se recristaliza



en metanol con adición de algo de cloruro de metileno.

Rendimiento: 1,4 g (= 33% de la teoría; p. de f. 196°C).

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

5 4-[2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo[*b*]furoil-(7)-amino)-etil]-N-[5-isobutil-pirimidinil-(2)]-7-bencenosulfonamida, p. de f. 169°C (en etanol).

10 4-[2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo[*b*]furoil-(7)-amino)-etil]-N-[5-etilmercaptometil]-pirimidinil-(2)]-7-bencenosulfonamida, p. de f. 168-170°C (en etanol).

4-[2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo[*b*]furoil-(7)-amino)-etil]-N-[4-metil-5-etilmercapto-pirimidinil-(2)]-7-bencenosulfonamida, p. de f. 160-162°C (en metanol).

15 4-[2-(6-cloro-cromanil-(8)-carbonilamino)-etil]-N-[5-metoximetil]-pirimidinil-(2)]-7-bencenosulfonamida, p. de f. 116-118°C (recristalizado en benceno y luego en metanol).

EJEMPLO 4

4-[2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo[*b*]furoil-(7)-amino)-etil]-N-[5-isobutil-pirimidinil-(2)]-7-bencenosulfonamida.

20 A la solución, enfriada en una mezcla de hielo y sal común, de 3,3 ml de dimetilformamida en 20 ml de cloruro de metileno absoluto se incorporan con pipeta 3,2 ml de fosgeno líquido. A continuación se añaden, continuando el enfriamiento 3,8 g de dietilacetal de aldehído isocaproico, se calienta lentamente y se calienta durante 4 horas más a reflujo, pasando la

25



5 papilla cristalina a disolución. Después de esto se separa el cloruro de metileno por destilación, se recoge el residuo en 6 ml de metanol anhidro, se neutraliza la solución con solución de metilato de sodio, se agregan 6,4 ml más de una solución al 30% de metilato de sodio así como 9,6 g de 4- $\int$ 2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo $\int$ b $\int$ furoil-(7)-amino)-etil $\int$ -bencenosul

10 Después de esto el metanol es separado por destilación y el residuo es digerido en caliente con agua añadiendo lejía de sosa diluída. Mediante filtración con succión se recupera sulfonilguanidina que no ha reaccionado, y que después del secado puede ser utilizada para una nueva carga. La solución alcalina es tratada con carbón activo y por acidificación con

15 ácido clorhídrico diluído se precipita la 4- $\int$ 2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo $\int$ b $\int$ furoil-(7)-amino)-etil $\int$ -N- $\int$ 5-isobutil-pirimidinil-(2) $\int$ -bencenosulfonamida, que después de la recristalización en etanol funde a 168-169°C.

EJEMPLO 5

20 4- $\int$ 2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo $\int$ b $\int$ furoil-(7)-amino)-etil $\int$ -N- $\int$ 5-isobutil-pirimidinil-(2) $\int$ -bencenosulfonamida

A partir de 4- $\int$ 2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo $\int$ b $\int$ furoil-(7)-amino)-etil $\int$ -bencenosulfonamida (p. de f. 240-243°C) se prepara en primer lugar la sal sódica por adición de la canti

25 dad equivalente de solución de metilato de sodio en etanol, y se la seca bien. Además de ello, se hace reaccionar 2-cloro-5-



isobutil-pirimidina en benceno a la temperatura ambiente con trimetilamina en exceso y se obtiene cloruro de 2-trimetilamnio-5-isobutil-pirimidina, p. de f. 165°C (con descomposición).

5 4,2 g de 4-[2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo[b]furoil-(7)-amino)-etil]-bencenosulfonamida sódica y 23 g de cloruro de 2-trimetilamonio-5-isobutil-pirimidina son agitados durante 8 horas a la temperatura ambiente en 15 ml de N,N-dimetilacetamida, son dejados reposar durante la noche y diluïdos con agua a aproximadamente 100 ml. El precipitado es filtrado  
10 con succi3n y digerido en caliente con soluci3n diluïda de carbonato de sodio, la 4-[2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-benzo[b]furoil-(7)-amino)-etil]-bencenosulfonamida que no ha reaccionado permanece sin disolver y es recuperada mediante filtraci3n con succi3n. El extracto con carbonato de sodio se  
15 acidifica con ácido clorhídrico diluïdo y de este modo se precipita la 4-[2-(5-cloro-2-metil-2,3-dihidrobenczo[b]furoil-(7)-amino)-etil]-N-[5-isobutil-pirimidinil-(2)]-bencenosulfonamida, que es recristalizada en etanol. P. de f. 168-169°C.

20 EJEMPLO 6

Sal de 1-(2-fenil-etil)-biguanida de la 4-[2-(2,5-dimetil-2,3-dihidro-benzo[b]furoil-(7)-amino)-etil]-N-[5-(2-metoxietoxi)-pirimidinil-(2)]-bencenosulfonamida.

25 1,75 g de 4-[2-(2,5-dimetil-2,3-dihidro-benzo[b]furoil-(7)-amino)-etil]-N-[5-(2-metoxietoxi)-pirimidinil-(2)]-bencenosulfonamida y 0,63 ml de soluci3n al 30% de metilato de sodio son calentados en 50 ml de etanol absoluto, se añaden 0,8 g

407775

19

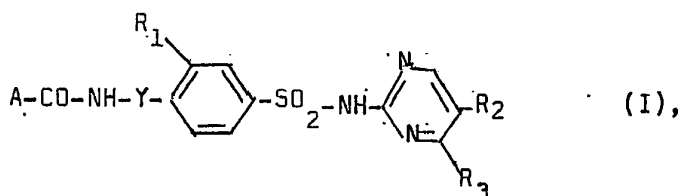


de clorhidrato de l-(2-fenil-etil)-biguanida, y la mezcla es  
 calentada a reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento  
 se filtra con succión el cloruro de sodio precipitado y se  
 concentra el producto filtrado en vacío hasta aproximadamente  
 5 10 ml, se mezcla con aproximadamente 30 ml de éter absoluto y  
 se filtra con succión el producto. Este funde a 108-110°C.

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

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la preparación de sulfonila-  
 10 minopirimidinas que disminuyen el azúcar en la sangre, de la  
 fórmula general I

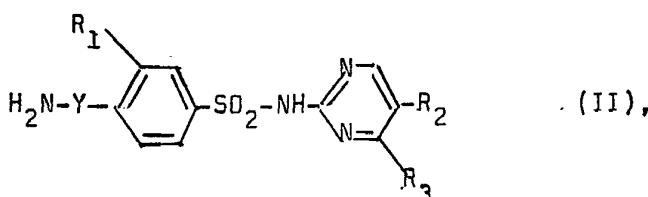


15 en la que A significa un radical bicíclico que contiene oxígeno  
 o azufre eventualmente sustituido por grupos halógeno, alco-  
 hilo o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono; Y significa un gru-  
 po alcohileno inferior con 1 a 3 átomos de carbono eventualmen-  
 te ramificado; R<sub>1</sub> significa hidrógeno o conjuntamente con Y un  
 puente de 3 ó 4 átomos de carbono; R<sub>2</sub> significa un radical alco-  
 20 hilo de cadena recta o ramificada, cicloalcoholo, cicloalcoholal-  
 cohilo, alcoxi, cicloalcoxi, alcoxialcoholo, alcoxialcoxi,  
 alcohilmercapto o alcohilmercaptoalcoholo o un radical fenilo



o bencilo,  $R_3$  significa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, pudiendo formar  $R_2$  y  $R_3$  también conjuntamente un puente de 3 a 5 grupos metileno, así como sus sales fisiológicamente inócuas, caracterizado porque, de manera de por sí conocida,

5 a) se hacen reaccionar sustancias de la fórmula general II

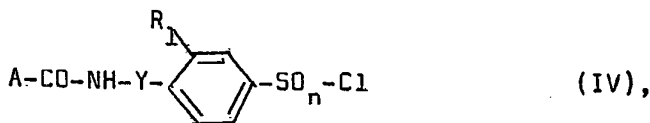


10 en la que Y,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, con derivados capaces de reaccionar de ácidos de la fórmula III

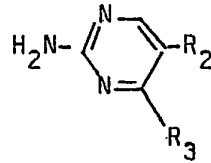


en la que A tiene los significados arriba indicados; o b) se hacen reaccionar sustancias de la fórmula general IV

15

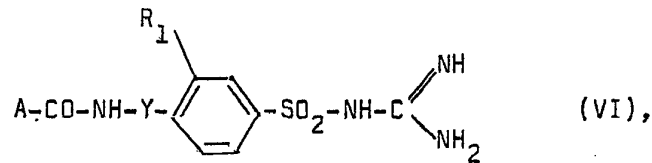


en la que A, Y y  $R_1$  tienen los significados arriba indicados y n representa los números 0 a 2; con 2-amino-pirimidinas de la fórmula general V

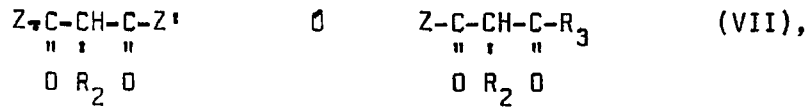


(V),

5 en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados, oxidándose eventualmente de modo posterior para formar la sulfonamida; o c) se hacen reaccionar bencenosulfonilguanidinas de la fórmula general VI



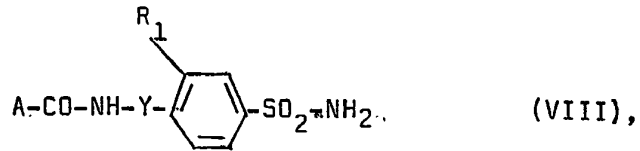
10 en la que A, Y y R<sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados, con sustancias de la fórmula general VII



15 en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados y Z o Z' representan hidrógeno o grupos alcoxi, o derivados funcionales de éstos, después de lo cual se transforman a continuación las pirimidinas, eventualmente hidroxiladas en posición 4 y/o en posición 6, obtenidas por conversión en los compuestos halogenados y subsiguiente deshalogenación reductiva, en las deseadas pirimidinas; o d) se hacen reaccionar sulfonamidas de la fórmula general VIII

20

*Handwritten signature or initials.*



en la que A, Y y R<sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados, con un derivado de pirimidina de la fórmula general IX

5



en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados y T significa un grupo éster reactivo o un grupo trialcoholamino de bajo peso molecular; y en caso deseado se transforman en bases fisiológicamente inócuas.

10

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SULFONILAMINOPYRIMIDINAS QUE DISMINUYEN EL AZUCAR EN LA SANGRE.

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

15

Madrid, 19 OCT 1972

CARLOS ELEZARDEZ GONZALEZ  
P.P.